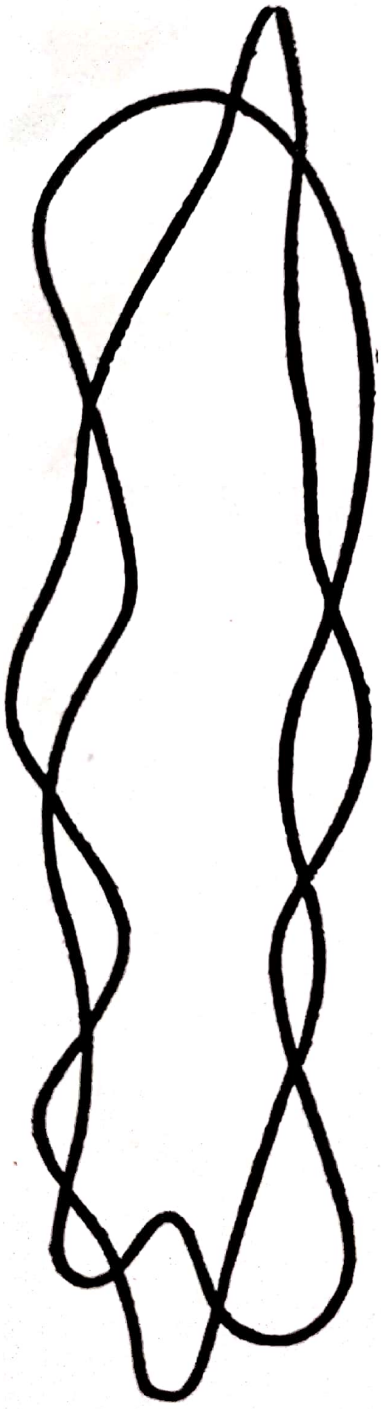
Infecții acute ale sistemului nervos central

Claudiu Taindel
Ion Predescu

Scanned with OKEN Scanner

Infecții acute ale sistemului nervos central



Conf. Dr. Cl. Taindel
Șeful Clinicii de boli infecțioase – Pediatrie
I.M.F. – București

Dr. I. Predescu
Șef de lucrări

EDITURA MEDICALĂ
București – 1975

Scanned with OKEN Scanner

Cuprinsul

Pag.

Infecţii acute bacteriene ale sistemului nervos central Conf. Dr. CL. TAINDEL 9

Meningite acute bacteriene 9
Noţiuni generale 9
Clasificare 10
Clasificarea meningitelor după aspectul L.C.R. 10
Clasificarea etiologică a meningitelor 12
Meningite acute bacteriene cu L.C.R. clar 14
Meningita tuberculoasă 15
Alte meningite acute bacteriene cu L.C.R. clar 18
Meningite acute bacteriene cu L.C.R. purulent 21
Noţiuni generale 21
Etiologia meningitelor purulente 23
Variaţii geografice 23
Variaţii cu vîrsta 23
Aspecte particulare de etiologie 27
Patogenia meningitelor purulente (elemente actuale) 29
Clinica meningitelor purulente 31
Simptomatologie şi forme clinice 31
Dificultăţi în diagnosticul clinic precoce la copil 33
Experienţa noastră în diagnosticul precoce la copil 34
Corelaţii clinico-etiologice 39
Diagnosticul de laborator al meningitelor bacteriene 42
Studiul lichidului cefalorahidian 42
Cercetarea bacteriologică a L.C.R. 43
Examenul citologic al L.C.R. 50
Studiul biochimic al L.C.R. 57
Modificări biochimice în L.C.R. şi valorile lor în diagnosticul etiologic al meningitelor (157) 58
Studiul imunologic al L.C.R. Imunorahidiagnosticul 61
Studiul altor produse patologice 63

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Hemocultura și diagnosticul etiologic al meningitei 63
Concordanța germenilor izolați din exsudatul nazo-faringian și optic cu etiologia meningitei 64
Leucograma și diagnosticul etiologic precoce 66
Viteza de sedimentare și diagnosticul precoce 67
Alte explorări paraclinice 67
Electroencefalograma 67
Gammaencefalografia 69
Tratamentul meningitelor acute purulente bacteriene 71
Generalități 71
Tratamentul antimicrobian 73
Noțiuni generale 73
Tratamentul antimicrobian în raport cu etiologia meningitei 78
Tratamentul antimicrobian al meningitei neonatale 80
Tratamentul antibacterian local (intrarahidian) 81
Tratamentul focarului primar 82
Antagonismul între antibiotice 82
Eficacitatea antibioticoterapiei în meningitele purulente 86
Criterii de apreciere 87
Criterii de întrerupere a tratamentului antimicrobian 93
Asocierea hormonilor corticoizi la antibioticoterapie 97
Terapia cu heparină în meningococemia fulminantă 99
Profilaxia activă a meningitelor acute bacteriene 99
Evoluția meningitelor acute bacteriene 100
Noțiuni generale 100
Mortalitatea 101
Mortalitatea globală și factorii care o influențează 101
Mortalitatea în raport cu agentul etiologic 106
Mortalitatea în raport cu vîrsta și etiologia 107
Complicațiile meningitelor purulente 109
Complicații ale perioadei acute 109
Complicații tardive 111
Sechele neurologice tardive 114
Abcesul cerebral 115
Bibliografie 122

Infecții micotice ale sistemului nervos central Conf. Dr. CL. TAINDEL 127

Criptococoza 128
Candidoza 131
Histoplasmoza 133
Nocardioza 137
Aspergiloza 139
Coccidioidomicoza 140
Actinomicoza 141
Bibliografie 143

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Îmbolnăviri ale sistemului nervos central produse de protozoare 145
Conf. Dr. CL. TAINDEL

Meningoencefalita amibiană primară 145
Toxoplasmoza 148
Malaria 151
Bibliografie 153

Îmbolnăviri ale sistemului nervos central produse de metazoare 154
Conf. Dr. CL. TAINDEL

Schistosomiaza 154
Paragonimiaza 156
Trichinoza 157
Cisticercoza cerebrală 159

Bibliografie 161

Infecții acute virale ale sistemului nervos central Dr. I. PREDESCU 162

Meningite acute virale 162
Etiologie 162
Simptomatologie și diagnostic 163
Complicații, sechele, prognostic 165
Encefalite acute virale 165
Considerații generale 165
Istoricul noțiunii de encefalită 166
Delimitarea noțiunii și entității nosologice de encefalită 167
Modalitățile clinice și scheme de sistematizare a encefalopatiilor . . 168
Reconsiderarea actuală a noțiunii de encefaloză 169
Formularea diagnostică de sindrom encefalitic 171
O formulare și un diagnostic de subordonare: meningoencefalita . 172
Cadrul nosologic și tentative de definire a encefalitei 172
Histopatologia inflamației sistemului nervos central 173
Spre o definiție a encefalitei autentice 182
Precizări finale 183
Clasificări ale „encefalitelor" în ansamblu 184
Encefalite acute primitive virale 190
Caractere generale 190
Clasificarea encefalitelor acute primitive virale după etiologie 191
Patogenia encefalitelor acute primitive virale 199
Poarta de intrare 200
Căile de propagare de la poarta de intrare la sistemul nervos central . 201
Condiții care preced sau etape care pregătesc invazia virală a sistemului nervos central 206
Mecanisme de apărare a organismului față de invazia virală a sistemului nervos central 217
Criteriul clinic în caracterizarea encefalitelor acute primitive virale . . . 219
Elemente de diagnostic diferențial al encefalitelor acute primitive virale . 223

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Neuroinfecţii acute determinate de arbovirusuri 225
Consideraţii generale asupra arbovirusurilor 225
Encefalite acute primitive cu arbovirusuri 227
Encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe 227
Encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe transmis prin muşcătura căpuşei 227
Encefalita cu virus de căpuşe transmis prin lapte 229
Alte encefalite acute primitive virale cu arbovirusuri 234
Diagnosticul encefalitelor acute primitive virale cu arbovirusuri . . 238
Encefalitele cu arbovirusuri în practica medicală actuală 240
Neuroinfecţii acute determinate de enterovirusuri 252
Consideraţii generale asupra enterovirusurilor 252
Relaţii enterovirale şi enteroheterovirale 253
Implicaţii ale vaccinării antipoliomielitice şi consideraţii epidemiologice . 256
Elemente de patogenie în enteroviroze 259
Diagnosticul actual al neurovirozelor paralitice 260
Problematica actuală a encefalitelor acute primitive cu enterovirusuri 266
Diagnosticul etiologic clinic de orientare în encefalitele enterovirale . . 267
Neuroinfecţii acute determinate de virusuri care produc rar sau excepţional diseminări primare în sistemul nervos central 269
Encefalita precoce de incubaţie-invazie 276
Consideraţii generale 276
Observaţii personale şi discuţii 279
Encefalita precoce de incubaţie-invazie rujeolică 282
Encefalita precoce de incubaţie-invazie urliană 286
Encefalita primară de incubaţie-invazie variceloasă 286
Anatomie patologică 287
Factori favorizanţi 288
Evoluţie 291
Patogenie 292
Encefalite acute secundare virale 293
Terapia şi profilaxia neuroinfecţiilor acute virale 295
Substanţe antivirale 295
Tratamentul neuroinfecţiilor acute virale 298
Profilaxia neuroinfecţiilor acute virale 302

Infecţii virale lente ale sistemului nervos central Dr. I. PREDESCU 305

Consideraţii generale 305
Etiopatogenia infecţiilor virale lente 307
Etiologie 307
Patogenie 310
Spectrul clinic al infecţiilor şi bolilor virale lente, latente sau temperate . 315
Boli virale lente ale animalelor 317
Boli virale lente ale sistemului nervos central la animale 318
Boala scrapie 318

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
Boala visna 319
Encefalopatia vizonului 320
Boli virale lente ale omului 321
Boli virale lente ale sistemului nervos central la om 321
Boala kuru 322
Boala Creutzfeldt-Jacob 328
Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) 337
Bibliografie selectivă 339

Scanned with OKEN Scanner

Infecţii acute bacteriene ale sistemului nervos central

Bacteriile ocupă un loc remarcabil printre factorii agresivi ai sistemului nervos. Aproape că nu există bacterie care să nu poată determina leziuni infecţioase sau toxice, de mai mică sau mai mare importanţă, în sistemul nervos.

În timp ce unele bacterii produc leziuni predominant infecţioase (pneumococ, streptococ, stafilococ, bacil cărbunos, Listeria monocytogenes, meningococ, gonococ, Mima polimorpha, specii din genul Pasteurella, brucele, Haemophilus influenzae, colibacilul, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter, specii din genul Proteus, piocianic, Alcaligenes, salmonelle, bacil Koch), altele produc leziuni predominant toxice ale sistemului nervos central (bacil tetanic, difteric, bacil botulinic, pertussis etc.). De obicei, leziunile sînt combinate (infecţioase, toxice, alergice), unul dintre factori fiind pe primul plan.

Tipul de leziune cel mai frecvent, realizat de infecţia bacteriană asupra sistemului nervos central este *meningita acută*. Deseori, procesul inflamator se propagă de aici şi la substanţa nervoasă subiacentă rezultînd o *meningoencefalită* sau o *meningomielită*. În cadrul acestor meningoencefalite, pot fi afectaţi diferiţi nervi cranieni (optic, auditiv, facial). De asemenea, în cursul acestor infecţii se pot dezvolta abcese cerebrale şi colecţii subdurale.

Meningite acute bacteriene

Noţiuni generale

Meningitele acute sînt inflamaţii acute ale meningelor, provocate de agenţi infecţioşi foarte variaţi. Meningitele acute formează un capitol deosebit de important al patologiei infecţioase, deoarece ele survin în practică cu o frecvenţă destul de mare, punînd probleme dificile de diagnostic şi avînd în general o evoluţie severă, ceea ce impune o terapie precoce, masivă şi perfect adaptată agentului etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Meningita acută este realizată atunci cînd, în afara sindromului meningian clinic, sînt prezente modificări importante și caracteristice ale lichidului cefalorahidian (L.C.R.), inclusiv prezența agentului patogen în L.C.R.

Meningismul este caracterizat prin existența sindromului meningian clinic, fără modificări patologice ale L.C.R. În acest caz, sînt prezente : cefalee, vărsături, redoarea cefii, Kernig, Brudzinski. La puncția lombară, L.C.R. este normal ca aspect, reacția Pandy este negativă, numărul de elemente ca și constantele biochimice sînt de asemenea normale. Uneori, tensiunea sub care iese L.C.R. este mai mare decît cea normală. Meningismul, care poate să apară în multe boli infecțioase acute (gripă, infecții virale respiratorii, pneumonie, scarlatină toxică, dizenterie toxică etc.) se datorește acțiunii unor toxine asupra meningelor, care determină o discretă inflamație a acestora cu hipersecreție de L.C.R.

Reacția meningiană, definită ca un sindrom meningian clinic manifest, însoțit de o modificare discretă a L.C.R., este de fapt un grad clinic de atingere a meningelor, echivalent al unei discrete meningite. Ea apare în cursul unor boli infecțioase (tifos exantematic, febră tifoidă, reumatism articular acut etc.), care constituie boala de bază, reacția meningiană apărînd ca o manifestare secundară. Modificările L.C.R. sînt de obicei puțin marcate, caracterizate printr-o reacție Pandy slab pozitivă, cîteva zeci de elemente și o ușoară creștere a albuminorahiei. Într-o reacție meningiană, nu se găsesc germenii producători ai bolii de bază în L.C.R.

Clasificare

Clasificarea meningitelor a fost făcută în decursul timpului pe criterii variate, criterii care au evoluat odată cu perfecționarea metodelor biochimice sau citologice de explorare complexă a L.C.R.

Criteriul cel mai frecvent utilizat în clasificarea meningitelor acute a fost aspectul L.C.R. Acest criteriu este și cel mai la îndemînă, deoarece poate fi luat în considerare întotdeauna, chiar și atunci cînd etiologia meningitei nu a putut fi precis stabilită.

Criteriul cel mai științific, cel mai precis, cel mai obiectiv și cel mai util este cel etiologic, deoarece prin precizarea etiologiei se poate aplica o terapie corectă, asigurîndu-se astfel o evoluție cît se poate de favorabilă.

Clasificarea meningitelor după aspectul L.C.R.

După acest criteriu au fost descrise : meningite cu lichid clar, meningite purulente și meningite hemoragice.

Meningitele cu lichid clar sînt acelea, la care L.C.R. de la început și în tot cursul evoluției are un aspect clar. Ele sînt produse de o mare

Scanned with OKEN Scanner

varietate de agenți etiologici. Etiologia cea mai frecventă a meningitelor acute cu lichid clar este desigur cea virală.

Bacteriile, de asemenea, pot produce meningite acute, la care L.C.R. inițial poate fi clar. Meningita tuberculoasă, încă frecvent întîlnită, este o meningită acută cu lichid clar. Într-o etapă foarte precoce și meningitele acute determinate de germeni piogeni pot avea un L.C.R. clar, dar care curînd devine purulent. Unii germeni piogeni (ca meningococul) pot produce meningite fulminante sau sindrom Waterhouse-Friderichsen, în care de asemenea L.C.R. este clar. Germenii din genul Brucella, Leptospira, ca și spirochetele și fungii pot produce meningite cu lichid clar, dar destul de rar.

Deși etiologia este cel mai des virală, în prezența unei meningite cu lichid clar, pe lîngă prelevări pentru cercetări virusologice se vor efectua culturi pe diverse medii pentru bacterii.

În practică, cele mai frecvente meningite cu lichid clar sînt produse de virusuri și, în acest cadru, s-au conturat pe parcurs o serie de denumiri pentru a caracteriza cele mai importante aspecte ale meningitelor acute cu lichid clar cu etiologie virală : debut brusc, L.C.R. clar, număr crescut de elemente predominînd mononuclearele, fără bacterii în L.C.R., cu evoluție benignă.

Astfel, aceste meningite au fost denumite : „meningită acută aseptică", „meningită limfocitară curabilă autonomă", „meningită limfocitară benignă", „meningită seroasă acută".

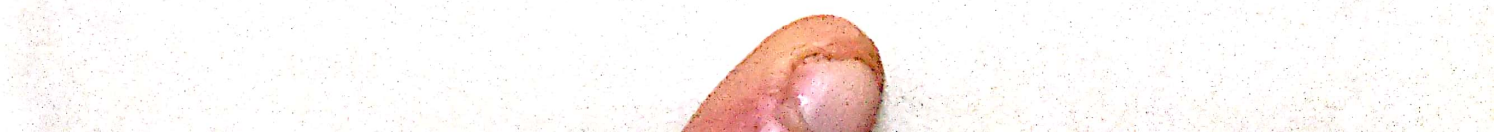
Denumirile menționate au apărut din necesitatea de a fixa pentru aceste meningite un diagnostic clinic, în lipsa cunoașterii unei etiologii precise, ca și pentru a le diferenția de tabloul sever al meningitelor tuberculoase.

Pe măsura identificării, în ultimii ani, a numeroase virusuri și a perfecționării metodelor de diagnostic virusologic, etiologia acestor meningite a fost în mare parte clarificată ; în aceste cazuri, în diagnostic, apare agentul etiologic identificat : virus Armstrong, virusuri Coxsackie, virusuri ECHO etc.

Meningitele purulente prezintă un L.C.R. tulbure „ca zeama de varză", conținînd un număr mult crescut de elemente celulare, de la cîteva mii la cîteva zeci de mii pe mm^3, marea majoritate fiind polinucleare. În frotiul din sedimentul L.C.R., ca și în cultura din L.C.R., poate fi identificat agentul bacterian etiologic. Evoluția acestor meningite, de multe ori severă, este în funcție de precocitatea și de calitatea terapiei. Deoarece antibioticoterapia este în funcție de agentul etiologic, în meningitele purulente se impun cercetări bacteriologice repetate și minuțioase.

Aproape în totalitate meningitele purulente au etiologie bacteriană, dar s-au descris în ultimul timp și meningite virale cu L.C.R. intens opalescent sau chiar tulbure, avînd cîteva mii de elemente celulare pe mm^3. În aceste cazuri, sînt necesare studii citologice și biochimice ale L.C.R., pe lîngă cele bacteriologice.

Meningitele cu lichid hemoragic prezintă un L.C.R. hemoragic pe toată durata punctiei lombare. Lichidul cefalorahidian al unei me-



Scanned with OKEN Scanner

ningite hemoragice trebuie diferențiat atît de un L.C.R. cu aspect hemoragic prin accident puncțional (înțeparea unui vas), cît și de o hemoragie meningiană. Cînd este vorba de un accident de puncție, L.C.R. este hemoragic numai la început, apoi se clarifică pe parcursul puncției lombare. Într-o hemoragie meningiană, L.C.R. obținut prin puncția lombară este hemoragic în tot timpul puncției.

În meningita hemoragică, ca și în hemoragia meningiană, L.C.R. este hemoragic pe toată durata puncției lombare, nu coagulează în eprubetă, iar hematiile sedimentează pe fundul eprubetei. În aceste cazuri, diferențierea între o meningită hemoragică și o hemoragie meningiană se face prin numărarea hematiilor și a leucocitelor atît din L.C.R., cît și din sîngele periferic. În hemoragia meningiană numărul de leucocite pe mm^3 în L.C.R. este în aceeași proporție cu numărul de hematii, ca și în sîngele periferic (deci sînge revărsat în spațiul subarahnoidian). În meningita hemoragică numărul de leucocite pe mm^3 în L.C.R. este mult mai mare proporțional față de numărul de hematii decît în sîngele periferic. În acest caz, prezența hematiilor în L.C.R. se datorește leziunilor vasculare produse de agentul etiologic respectiv, iar numărul mare de leucocite se datorește leziunilor meningiene, ceea ce explică absența proporționalității între leucocite și hematii, comparativ cu aceea din sîngele periferic.

Meningitele cu lichid hemoragic sînt foarte rare, iar etiologia lor este de obicei bacteriană (meningita cărbunoasă, meningita listeriană; extrem de rar meningita stafilococică sau cea meningococică). În orice caz, în cazul unui L.C.R. hemoragic, trebuie efectuate întotdeauna însămînțări pe medii de cultură.

În concluzie, aspectul L.C.R. constituie numai un criteriu destul de aproximativ în clasificarea meningitelor și în stabilirea etiologiei unei meningite. Pe măsura perfecționării metodelor de diagnostic bacteriologic și virusologic, ca și a îmbunătățirii condițiilor de recoltare și de transport la laborator a L.C.R., din ce în ce mai frecvent se poate stabili etiologia precisă a unei meningite.

Valoarea aspectului L.C.R. apare și mai mică în stabilirea etiologiei, avînd în vedere că s-au descris aspecte variate ale L.C.R. produse de același agent patogen. Aspectul L.C.R. este totuși încă utilizat pentru etichetarea meningitelor acute, numai în acele cazuri în care nu s-a putut stabili etiologia.

Clasificarea etiologică a meningitelor

Stabilirea precisă a etiologiei este țelul final în orice boală, dar aceasta nu poate fi efectuată în toate cazurile, datorită unor variate dificultăți. În cazul meningitelor acute și mai ales a celor bacteriene, stabilirea etiologiei este indispensabilă și de importanță vitală pentru un tratament eficace și deci pentru viața bolnavului și profilaxia sechelelor ce pot apare.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul clasificării etiologice (122, 171) vom prezenta toți agenții etiologici care pot determina meningite acute, pentru o mai bună înțelegere a locului pe care îl ocupă meningita acută bacteriană.

1. **Virusuri** (meningite cu lichid clar):

a) *Enterovirusuri:*

— Virusurile poliomielitice (tipurile 1, 2, 3)

— Virusurile Coxsackie (tipurile A: 1, 2, 4—11, 14, 17, 18, 22, 24; tipurile B: 1—6)

— Virusurile ECHO (tipurile: 1—9, 11—24, 25, 30, 31)

b) *Arbovirusuri* (numeroase tipuri)

c) *Mixovirusuri:*

— M. influenzae

— M. parotiditis

— M. parainfluenzae tip 1

d) *Adenovirusuri*

e) *Virusuri din grupul herpes:*

— Virusul herpetic

— Virusul varicelozosterian

— Virusul citomegalic

— Virusul coriomeningitic (Armstrong)

— Virusul rabic

— Agentul mononucleozei infecțioase

2. **Grupul Chlamydia** sau **Bedsonia** (meningite cu lichid clar):

— Agentul limfogranulomatozei veneriene

— Agentul reticulozei benigne de inoculare

3. **Bacterii** (meningite cu lichid tulbure sau purulent):

a) *Coci grampozitivi* (meningite purulente):

— Diplococcus pneumoniae (pneumococ)

— Staphilococcus aureus

— Streptococcus (Str. pyogenes, Str. faecalis, Str. viridans)

b) *Bacili grampozitivi* (meningite purulente):

— Bacillus anthracis (bacteridia cărbunoasă) (meningită cu lichid hemoragic)

— Listeria monocytogenes

c) *Coci gramnegativi* (meningite purulente):

— Neisseria meningitidis (meningococ)

— Alte neisserii (N. gonorrhoeae, N. flava, N. subflava, N. catarrhalis etc.).

d) *Bacili gramnegativi* (produc meningite purulente):

— Haemophilus influenzae

— Escherichia coli

— Klebsiella pneumoniae

— Aerobacter (Enterobacter)

— Proteus

— Pseudomonas aeruginosa

— Alcaligenes

— Salmonella (specii diferite)

Scanned with OKEN Scanner

— Francisella (Pasteurella) tularensis
— Brucella
— Mima polymorpha
e) *Micobacterii*
— Mycobacterium tuberculosis (b. Koch) (produce meningite cu lichid clar)
f) *Spirochetales* (meningite cu lichid clar):
— Borrelia recurrentis și alte specii
— Leptospira (specii diferite)
— Treponema pallidum
4. **Fungi** (meningite cu lichid clar sau opalescent):
— Cryptococcus neoformans (Torula)
— Candida albicans
5. **Protozoare:**
— Toxoplasma gondii
— Plasmodium falciparum
6. **Metazoare:**
— Cysticercus cellulosae

*

Cele mai frecvente și mai importante forme etiologice de meningite acute, care necesită diagnostic precoce și terapie cu antibiotice de urgență, sînt meningitele acute purulente bacteriene.

Destul de frecvent și de asemenea importante de cunoscut sînt meningitele acute virale. Un loc special ca importanță îl ocupă meningita tuberculoasă, care ca aspect seamănă cu meningitele acute virale (meningită cu lichid clar), dar necesită diagnostic și tratament de urgență cu antibiotice tuberculostatice.

Lucrarea de față își propune aprofundarea noțiunilor privind meningitele purulente bacteriene. Cea mai importantă parte din lucrare va cuprinde date privind diagnosticul clinic și de laborator, tratamentul și evoluția acestor meningite, cele mai frecvente și grave dintre meningitele acute. Deoarece meningita purulentă este mai frecventă la copil, vor fi prezentate și aspectele variate ale acestei boli la copil.

Pentru o mai bună înțelegere a acestui capitol al patologiei infecțioase și pentru o mai competentă diferențiere a meningitelor bacteriene de celelalte meningite acute, vor fi trecute în revistă și principalele meningite acute virale și meningita tuberculoasă.

Meningite acute bacteriene cu L.C.R. clar

În cadrul meningitelor acute cu L.C.R. clar de etiologie bacteriană, intră în primul rînd meningita tuberculoasă și cu o importanță mult mai mică meningitele produse de specii din genul *Brucella* sau genul *Leptospira*.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristică acestor meningite este aceea că L.C.R. este clar în tot timpul evoluției, atingerea meningiană este importantă și coexistă cu simptomatologia de bază a bolii.

Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă sau, mai corect, meningoencefalita tuberculoasă este inflamația acută produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch) la nivelul meningelor, al straturilor cerebrale superficiale și al plexurilor coroide.

Etiopatogenie. Localizarea bacililor Koch pe meninge și pe encefal este urmarea unei diseminări hematogene, care apare fie în cursul tuberculozei primare, însoțind granulia generalizată, fie în faza terminală a ftiziei. Leziunile encefalice se dezvoltă după fixarea în acest loc a bacililor tuberculoși pătrunși în curentul sanguin.

Leziunile meningiene provin din pătrunderea bacililor Koch în L.C.R. fie direct pe cale sanguină, fie prin extinderea leziunilor de vecinătate, care la rîndul lor au și ele o origine hematogenă.

Meningita tuberculoasă apare de obicei consecutiv dezvoltării unei leziuni tuberculoase în altă parte a organismului, cel mai des adenopatia hilară, componenta principală a complexului primar. Această diseminare apare curînd după primoinfecție, aproape constant în prima perioadă a complexului primar, de obicei în primele luni. Mai rar, diseminarea se poate face și mai tîrziu, avînd originea în leziunile diferitelor organe, intra- sau extrapulmonare. Diseminarea poate fi favorizată de boli infecțioase intercurente, cum ar fi rujeola sau tusea convulsivă, cunoscute ca boli anergizante, sau de condiții neigienice de viață, surmenaj, subalimentație etc.

Meningita tuberculoasă apare mai frecvent la copii și mai ales la începutul primăverii.

Leziunile sînt de obicei difuze, multiple, cu embolizări la nivelul vaselor mici corticale. Leziunile de la nivelul plexurilor coroide și ale meningelor produc hipertensiunea L.C.R. și dilatarea ventriculilor. Leziunile de arahnoidită sînt responsabile de alterările nervilor, mai ales ale nervilor cranieni.

Simptomatologie. *Debutul* este de obicei insidios, boala instalîndu-se cu o stare prodromală, caracterizată prin modificări de caracter, cefalee, indispoziție, somnolență, inapetență. Apar apoi vărsături, febră, hiperestezie cutanată, iar obiectiv se constată sindromul meningian cu redoare de ceafă, semnele Kernig și Brudzinski.

În *perioada de stare,* simptomele prezente la debut persistă și se accentuează. Febra are aspecte variate, dar uneori poate lipsi. Cefaleea nu cedează la tratamentul obișnuit, iar constipația este rebelă. Vărsăturile sînt de tip central, survin brusc, fără efort și fără greață. Se mai constată: mialgii, hiperestezie cutanată, fotofobie, hipersomnie, hiperacuzie, tulburări de vizibilitate și tulburări psihice. În funcție de localizarea procesului patologic, mai pot fi prezente și alte semne clinice: con-

Scanned with OKEN Scanner

vulsii de tip jacksonian, paralizii de membre (monoplegii, hemiplegii, diplegii), paralizii ale nervilor cranieni cu strabism și diplopie, tulburări sfincteriene. Semnele meningiene sînt prezente și intense. Reflexele cutanate sînt exagerate. Reflexele osteotendinoase sînt uneori diminuate la început, apoi exagerate, în raport cu intensitatea leziunilor căilor piramidale.

La adult și la copilul mare, prezența semnelor descrise, destul de caracteristice, ajută la stabilirea diagnosticului la timp, într-un mare număr de cazuri.

La copilul mic, simptomatologia este mai puțin caracteristică, ceea ce face ca diagnosticul corect să fie stabilit destul de tîrziu. La aceștia, cefaleea ca și semnele meningiene lipsesc în prima perioadă, iar febra, modificările de comportament, vărsăturile, convulsiile, bombarea fontanelei pot fi datorate și altor cauze. Din cauza acestor dificultăți, diagnosticul precoce la copiii mici poate fi ușurat de o supraveghere atentă a primoinfecțiilor tuberculoase și prin control L.C.R. la primul semn suspect (febră, vărsături, diaree, anorexie, somnolență, convulsii, agitație, modificări de caracter).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe date epidemiologice, date clinice și examene de laborator (26).

Datele epidemiologice din anamneză au o importanță covîrșitoare. Bolnavul care are un contact de tuberculoză în familie sau în anturaj sau cel care are o infecție tuberculoasă cunoscută și prezintă fenomenele clinice de meningită, trebuie să fie suspectat de meningită tuberculoasă.

Datele clinice care stau la baza diagnosticului pozitiv sînt următoarele:

— sindromul meningian (redoare de ceafă, semnul Kernig, Brudzinski, poziția „în cocoș de pușcă");

— sindromul de hipertensiune intracraniană (vărsături, convulsii, tulburări de puls și de respirație la sugar, bombarea fontanelei, mărirea diametrelor craniului);

— sindrom encefalitic (somnolență, alterări ale senzoriului, mergînd pînă la starea comatoasă, hiperexcitabilitate, hiperestezie cutanată, uneori delir, halucinații, stare de psihoză);

— semne de lezare a nervilor cranieni (diplopie și strabism prin lezarea unor nervi oculomotori, paralizie facială, hemianopsie);

— prezența tuberculilor coroidieni la examenul fundului de ochi.

Examenele de laborator sînt foarte importante și decisive pentru diagnosticul meningoencefalitei tuberculoase. La baza diagnosticului de laborator stă studiul L.C.R.

Lichidul cefalorahidian prezintă un aspect clar sau foarte ușor opalescent. Tensiunea L.C.R. este de obicei crescută. Numărul de elemente celulare variază de la cîteva zeci pînă la cîteva sute pe mm^3. Formula leucocitară a acestor elemente arată predominanța limfocitelor adulte în proporție de 85—90% și prezența într-o proporție de 10—15% a polinuclearelor neutrofile intacte, nealterate.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea biochimică a L.C.R. ajută de asemenea mult la diagnostic. Albumina în L.C.R. este crescută și de obicei ajunge la valori peste 100 mg %. Reacția Pandy este intens pozitivă. Lăsat într-o eprubetă de centrifugă în stativ timp de 16—24 de ore, L.C.R. din meningita tuberculoasă formează un văl fin, care nu se dilacerează prin agitarea eprubetei.

Glucoza înregistrează în mod constant o scădere, sub 30 mg %, ceea ce ajută la diferențierea față de meningita virală, unde glicorahia este normală. Clorurile, de asemenea, înregistrează o scădere, valorile ajungînd pînă la 600 mg%.

Evoluția modificărilor citochimice ale L.C.R. reprezintă un criteriu important pentru confirmarea diagnosticului. Cu cît L.C.R. se normalizează mai repede, cu atît diagnosticul de tuberculoză este mai puțin probabil. Persistența îndelungată a modificărilor patologice citobiochimice este un indiciu prețios în favoarea etiologiei tuberculoase a meningitei.

Pentru diagnosticul pozitiv al meningitei tuberculoase este foarte importantă coroborarea tuturor datelor privind L.C.R., și nu considerarea parțială a unor componente, care poate induce în eroare.

Elementul patognomonic pentru diagnosticul de meningită tuberculoasă este reprezentat de prezența bacililor Koch în L.C.R. Bacilii Koch trebuie căutați cu atenție și multă răbdare în sedimentul centrifugat din L.C.R. (colorat cu Ziehl-Neelsen), în văl (după întinderea lui pe o lamă și colorarea cu Ziehl-Neelsen), prin metoda flotației (metodă foarte bună); toate aceste metode dau rezultate rapide. Rezultate mai tardive (peste 3 săptămîni — 3 luni) dau culturile de L.C.R. pe medii speciale (de exemplu, mediul Löwenstein), care trebuie efectuate întotdeauna într-o suspiciune de meningită tuberculoasă, ca și inoculările de L.C.R. la cobai. Cînd culturile sînt pozitive, trebuie efectuată întotdeauna antibiograma bacililor tuberculoși crescuți, deoarece există sușe rezistente la tuberculostaticele uzuale.

Examenul radiologic pune de obicei în evidență leziuni tuberculoase pulmonare (granulie etc.), iar intradermoreacția la tuberculină este intens pozitivă.

Diagnosticul diferențial trebuie să fie făcut mai ales cu meningitele acute cu L.C.R. clar de etiologie virală, unde cercetarea L.C.R., și cercetările virusologice și serologice ajută diagnosticul.

Mai rar se face diagnosticul diferențial cu abcesul cerebral, cu tumoarea cerebrală, cu meningite de vecinătate (otite, sinuzite), cu iritațiile meningiene produse de insolație etc.

Tratamentul trebuie început precoce, imediat după stabilirea diagnosticului, și energic cu cantități corespunzătoare de tuberculostatice.

De obicei, tratamentul se face cu trei tuberculostatice majore: streptomicină, hidrazida acidului nicotinic sau HIN *(Izoniazida)* și acidul paraaminosalicilic (PAS), pînă la o durată de 6 luni. Se asociază hormoni corticoizi, pentru o mai bună penetrabilitate a antibioticelor, pentru evitarea blocajelor, ca și pentru îmbunătățirea stării generale și creșterea apetitului.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul timp, tratamentul se face cu alte două tuberculostatice şi anume: etambutol *(Etambutol)* şi rifampicină *(Rifadin)*, la care se adaugă HIN.

Alte tuberculostatice, utilizate uneori: etionamida *(Nizotin)*, cicloserina *(Tebemicin)* etc.

Concomitent se administrează bolnavului vitamina B_1, B_6, B_{12} ca şi tratament simptomatic. Se asigură o alimentaţie corespunzătoare.

Evoluţia este în funcţie de precocitatea tratamentului. Cu cît tratamentul este început mai precoce, eventual în primele 10 zile, evoluţia este mai bună. Cu cît tratamentul este început mai tîrziu, evoluţia este mai nefavorabilă, persistînd un procent important de sechele. Meningita tuberculoasă netratată are întotdeauna o evoluţie letală după 21 zile de boală.

Alte meningite acute bacteriene cu L.C.R. clar

Meningita bruceloasă face parte din complicaţiile brucelozei, împreună cu alte fenomene neurologice, alcătuind aşa-zisa „neurobruceloză", care se manifestă sub formă de meningită, encefalită, mielită sau nevrită.

Bruceloza este o boală infecţioasă transmisă de la animale la om, produsă de bacterii din genul *Brucella*, şi anume: *Brucella melitensis* (transmisă de la capre şi de la oi), *Brucella abortus* (transmisă de la bovine) şi *Brucella suis* (transmisă de la porcine).

Brucelele sînt bacterii pleomorfe, apărînd ca mici cocobacili gramnegativi (fig. 1), foarte rezistente în mediul extern.

Bruceloza este mai ales o boală profesională, afectînd în special îngrijitorii de animale, medicii veterinari, zootehnicienii, mulgătorii. Excepţional, apare în restul populaţiei ca boală neprofesională. Transmiterea se face cel mai frecvent prin contact direct cu animalele infectate, cu produsele şi cu secreţiile lor; poarta de intrare este constituită de escoriaţii ale tegumentelor sau de tubul digestiv prin ingestie de lapte crud sau de brînză preparată din lapte nepasteurizat.

Clinic, bruceloza apare după 10—14 zile de la contactul infectant, cu un debut de obicei insidios. În perioada de stare bolnavul prezintă cel mai frecvent următoarele simptome: febră neregulată cu caracter ondulant, transpiraţii abundente cu miros caracteristic, astenie, artralgii, mialgii, cefalee, dureri abdominale, anorexie, greaţă. Simptomatologia neuropsihică domină uneori tabloul clinic: depresie, apatie, insomnie, iritabilitate. Examenul clinic relevă adenopatii, splenomegalie, hepatomegalie, uneori erupţie, hipertensiune arterială şi bradicardie.

În formele de *neurobruceloză*, se descriu frecvent reacţii meningiene; meningitele propriu-zise sînt rare, survenind uneori tardiv după ani de zile de la începutul bolii. Sindromul caracteristic de neurobruceloză este constituit din meningo-mielo-poliradiculonevrită sau meningoencefalită. Alături de paraplegie flască, există atingeri ale nervilor cranieni în special ale nervilor optic, oculomotor comun şi trigemen. Aspectul L.C.R.

Scanned with OKEN Scanner

diferă de la caz la caz, el putînd fi clar sau xantocromic, cu o pleiocitoză moderată alcătuită predominant din limfocite. Glicorahia și clorurorahia sînt scăzute.

Examenele de laborator arată: anemie, leucopenie cu limfocitoză. Diagnosticul etiologic, poate fi stabilit atît prin izolarea brucelei din hemocultură, urocultură, medulocultură, culturi din L.C.R., din ganglioni, cît și prin reacțiile serologice Wright, Huddleson, reacția de fixare a complementului.

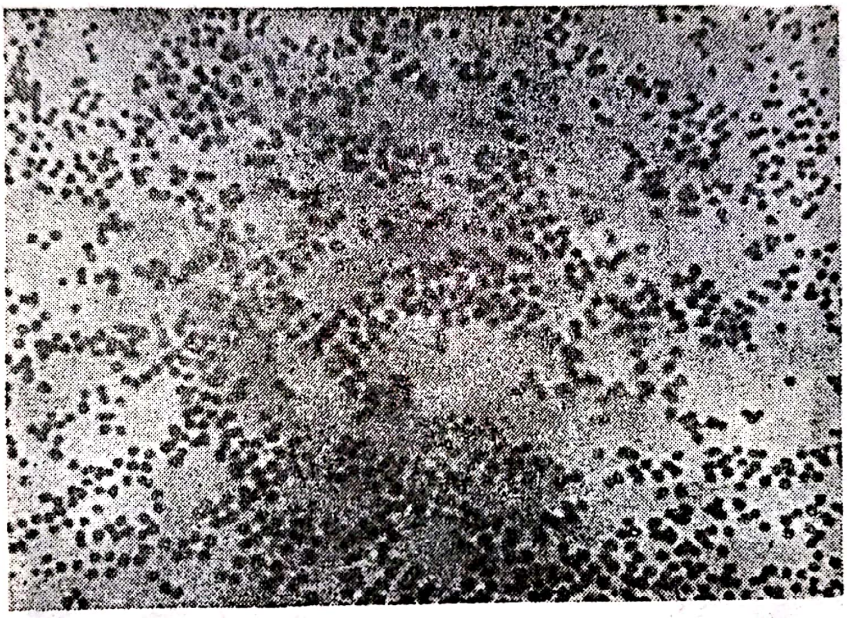


Fig. 1 — Brucella suis. Colorație Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

De asemenea, intradermoreacția cu antigen brucelos este utilă în diagnostic.

Tratamentul meningitei bruceloase coincide cu tratamentul brucelozei: tetraciclină 2—3 g/zi plus streptomicină 1 g/zi, timp de 21—28 de zile. Concomitent se poate administra sulfadiazină 6—8 g/zi. Cînd nu poate fi aplicată această schemă de tratament, se indică novobiocină și eritromicină. În formele severe, toxice sau cu stare de șoc endotoxic, alături de antibiotice se administrează prednison 40—60 mg/zi, timp de 3—5 zile. Se asociază tratament simptomatic, antiinflamator, vitamine, preparate de fier.

Meningita leptospirozică reprezintă una din importantele manifestări ale infecției leptospirozice la om.

Leptospiroza este o boală infecțioasă acută produsă de microorganisme din genul *Leptospira*, boală ce se poate transmite de la animale la om.

Genul *Leptospira* cuprinde multe serotipuri de leptospire: *L. icterohemorrhagiae, L. canicola, L. pomona, L. grippothyphosa, L. australis,*

L. bataviae etc. Leptospirele sînt microorganisme de 6—9 microni lungime, mobile, mișcîndu-se ca o serpentină (fig. 2). Rezervorul de infecție și în același timp sursa de infecție este constituită din numeroase animale domestice și sălbatice, dintre care cele mai importante sînt: șobolanii, șoarecii, popîndăii, cîinii, porcii. Transmiterea se face prin contact direct cu urina sau cu organele unui animal infectat sau cu solul ori apa contaminată cu leptospire.

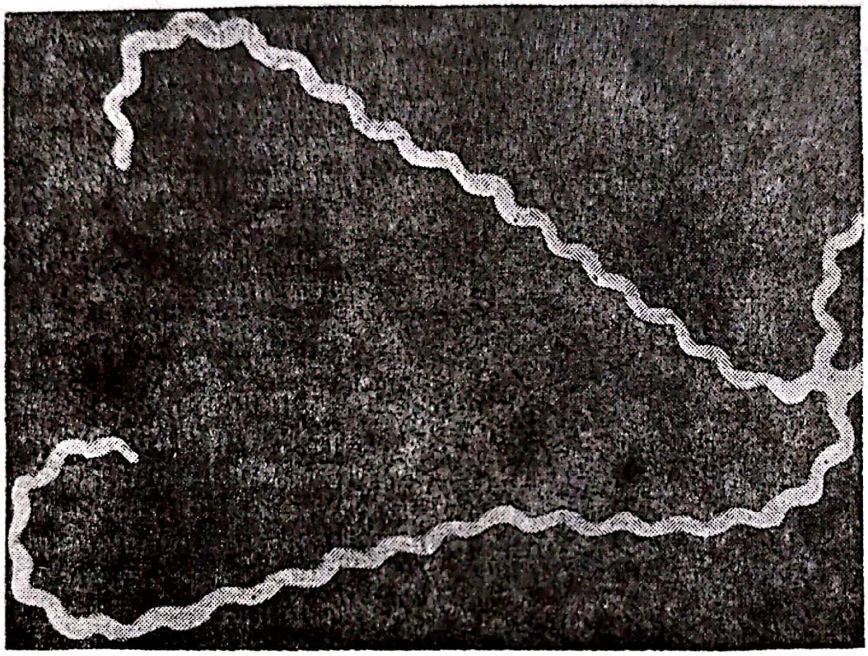


Fig. 2. — Leptospire.

Sindromul meningian leptospirozic poate face parte din simptomatologia letospirozelor severe, în general a celor icterohemoragice (meningita de acompaniament) sau poate reprezenta simptomul predominant și unic al bolii, alcătuind meningita acută leptospirozică, cu aspectul de meningită primitivă.

Leptospiroza icterohemoragică este produsă de *L. icterohemorrhagiae* și apare după o incubație de 7—14 zile. Simptomatologia principală este alcătuită din febră, cefalee, mialgii, congestie conjunctivală, erupții diverse, tuse, greață, vărsături, hepatomegalie, icter, splenomegalie și sindrom meningian.

Meningita acută leptospirozică se prezintă ca o meningită severă acută și apare adesea la păzitorii de porci, de unde și denumirea de „meningita tinerilor porcari". Este determinată în general de *L. pomona*, dar și de alte leptospire. Lichidul cefalorahidian este clar sau xantocromic și prezintă pleiocitoză cu cîteva sute de celule, predominînd limfocitele cu o ușoară albuminorahie.

Diagnosticul pozitiv al leptospirozei se bazează pe date epidemiologice (oameni care au făcut baie în rîuri, în lacuri, care îngrijesc ani-

Scanned with OKEN Scanner

male, în special porci, care manipulează produse animale), clinice și de laborator.

Examenele de laborator evidențiază leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă, V.S.H. mult crescută, sediment urinar patologic, azotemie. Izolarea leptospirei se poate face din sînge, din L.C.R. și din urină prin cultivarea pe medii cu ser de iepure sau inoculare la cobai. De foarte mare utilitate sînt reacțiile serologice: reacția de fixare a complementului și reacția de aglutinare-liză, care se pozitivează după 6—10 zile de boală, titrul crescînd în săptămînile următoare.

Evoluția este benignă în meningita leptospirozică, dar este severă în leptospiroza icterohemoragică, în care mortalitatea este de 15—20% din cazuri.

Tratamentul se face în principal cu penicilină G (2 000 000—4 000 000 u/zi) sau cu tetraciclină (2—3 g/zi), timp de 7—10 zile. În cazurile cu icter, ca și în starea de șoc se recomandă și hormoni corticoizi. De asemenea, se recomandă administrarea de vitamine din grupul B, vitamina C și K, analgezice. În caz de insuficiență renală acută cu anurie, se impune hemodializa.

Meningite acute bacteriene cu L.C.R. purulent

Noțiuni generale

Meningita purulentă constituie una din problemele cele mai acute și mai urgente ale patologiei infecțioase, realizînd o morbiditate remarcabilă în întreaga lume. Numărul de cazuri în toate țările lumii este destul de mare și înregistrează în ultimul timp o creștere apreciabilă. La noi în țară, după o scădere treptată și continuă pînă în 1967, s-a înregistrat o creștere evidentă a numărului de cazuri în 1968 și mai ales în 1969; aceeași creștere este înregistrată în Anglia, S.U.A., Australia și alte țări (5, 68, 135).

Ceea ce reține atenția și demonstrează importanța acestei boli este mai ales evoluția dramatică, rapid gravă (mai ales la copii), ca și frecvența și gravitatea sechelelor neuropsihice pe care le determină, transformînd de multe ori bolnavii în veritabili infirmi.

Introducerea sulfamidelor și antibioticelor în terapie a modificat evident evoluția meningitelor purulente. În nici un alt domeniu al patologiei, în ultimii 20 de ani, introducerea antibioticelor în tratament nu a avut un efect mai spectaculos ca în meningitele bacteriene. Pînă atunci meningitele purulente erau în mare majoritate fatale (153), proporția de decese depășea cu mult 50% ajungînd pînă la 80% (83). În era antibioticelor s-a obținut o impresionantă scădere a mortalității, media de decese variind între 11—39%. În ultimii 10 ani, nu s-au mai obținut totuși schimbări importante în proporția de vindecări în principalele tipuri de meningite bacteriene și se pare că în tratamentul acestei boli s-a ajuns la un nivel care nu a mai putut fi evident îmbunătățit, menin-

Scanned with OKEN Scanner

gita purulentă rămînînd o boală cu un prognostic sever. Cauzele acestei evoluții încă severe a meningitelor purulente nu au putut fi explicate pînă în prezent. Spitalizarea tardivă a cazurilor și deci începerea tardivă a tratamentului, ca și existența unor tulpini rezistente la antibiotice ar putea fi unele dintre cauze.

Diagnosticul precoce este poate obiectivul cel mai important în îmbunătățirea prognosticului meningitelor purulente. Realizarea unui diagnostic precoce ar da posibilitatea aplicării în timp util a unei terapii corespunzătoare și obținerii unor rezultate mai bune (120) (tabelul I).

TABELUL I

Evoluția meningitelor purulente în raport cu durata pînă la diagnostic
(după Navarra) (120)

Durata pînă la diagnostic	*Număr de cazuri*	*Vindecarea completă*	*Vindecarea cu sechele*	*Decese*
Sub 48 de ore	110	72%	8%	20%
2—8 zile	70	44%	17%	39%
Peste 8 zile	30	10%	13%	77%

Există criterii clinice și de laborator care ar putea ajuta stabilirea precoce a diagnosticului; precizarea semnelor clinice de debut este mai importantă la sugar și la nou-născut, vîrstă cunoscută pentru polimorfismul clinic al debutului. Este foarte importantă cunoașterea semnelor clinice celor mai importante ale perioadei de debut, care pot sugera sindromul meningian pentru nou-născut, sugar și copilul mic, în fața cărora medicul să se considere obligat să practice puncția lombară, singura capabilă să stabilească diagnosticul.

Examenele de laborator pot contribui la stabilirea precoce a unui diagnostic etiologic și la aplicarea unei terapii precoce și eficace. Astfel, examenul L.C.R. (număr de elemente, examen citologic și bacteriologic al sedimentului etc.) este esențial pentru diagnosticul pozitiv al meningitelor purulente și pentru diagnosticul diferențial cu meningitele tuberculoase sau de etiologie virală.

Importante pentru precizarea diagnosticului sînt și anumite determinări biochimice în L.C.R. și în sînge: glucoza, albumina, clorurile, acidul lactic, acidul piruvic, acidul ascorbic, ionii, enzimele, presiunea parțială a gazelor.

Uneori, pentru stabilirea etiologiei unei meningite sînt importante culturile din sînge, faringe, secreție otică, puroi, din leziuni cutanate sau din alte produse patologice.

Este posibil ca un tratament aplicat precoce, în cantități corespunzătoare, cu antibiotice eficace, să poată asigura în viitor evoluția mai bună a meningitelor purulente, vindecarea în proporție mai mare și micșorarea numărului de sechele. Din acest punct de vedere, este impor-

Scanned with OKEN Scanner

tantă stabilirea antibioticelor celor mai indicate în raport cu etiologia, antibioticele care trebuie aplicate în meningitele purulente cu etiologie nedeterminată, calea de administrare, cantităţile necesare etc.

Etiologia meningitelor purulente

Meningitele purulente pot fi determinate de o mare varietate de germeni microbieni (51, 146, 161). Cel mai frecvent următorii 3 germeni sînt implicaţi în etiologia meningitelor purulente: *Neisseria meningitidis* (meningococ), *Diplococcus pneumoniae* (pneumococ), *Haemophilus influenzae*. Aceşti 3 germeni formează aşa-numita trilogie etiologică clasică a meningitelor purulente.

În ultimii ani, s-a remarcat scăderea incidenţei meningitelor purulente provocate de aceşti germeni şi apariţia mai frecventă a unor meningite produse de germeni rar întîlniţi altă dată (stafilococ, Klebsiella pneumoniae, specii din genul Salmonella, specii din genul Acinetobacter etc.).

Frecvenţa relativă cu care germenii microbieni produc meningitele variază în raport cu vîrsta, sezonul, regiunea geografică etc.

Variaţii geografice

Pentru a putea cunoaşte etiologia meningitelor purulente, în diverse părţi ale lumii, am redat cele mai importante statistici pe autori în tabelul II.

În Europa, în situaţiile descrise de diverşi autori, etiologia variază în raport cu vîrsta cazurilor analizate. Ca şi în ţara noastră, în restul Europei predomină etiologia meningococică şi pneumococică a meningitelor. În alte ţări din Europa, meningitele cu *Haemohilus influenzae*, ca şi meningitele produse de enterobacterii au fost întîlnite într-un procent mare. Există, ca şi la noi în ţară, un procent destul de mare de meningite purulente a căror etiologie nu a putut fi determinată, mai ales la copii (între 16—35%).

În Africa, predomină trilogia etiologică clasică (meningococ, pneumococ, Haemophilus influenzae).

În America, în afara meningitelor cu meningococ şi cu pneumococ, se observă prezenţa în procent destul de ridicat, la toate vîrstele, a meningitei cu *Haemophilus influenzae*, mai ales la copii (17—31%), şi de asemenea a meningitei stafilococice, streptococice şi colibacilare.

Variaţii cu vîrsta

Analizînd etiologia meningitelor purulente pe grupe de vîrstă, după cifrele a 8 autori, din diverse părţi ale lumii, Chabert (40), constată următoarele (cifrele reprezintă proporţia de germeni raportată la totalitatea meningitelor cu etiologie determinată, în calcul neintrînd meningitele purulente cu etiologie nedeterminată): *la nou-născuţi* (0—2

Scanned with OKEN Scanner

Autori	Anul publicării	Locul	Grupa de vîrstă	Nr. de cazuri
SARRONY	1959	Franța	0—4 ani	66
BURDIN	1960	"	Toate vîrstele	405
MOZZICONACCI	1960	"	Copii	227
CHAPTAL	1961	"	0—15 ani	210
MARTIN	1961	"	—	63
RAPIN	1962	"	Adulți	112
DIVERȘI AUTORI	1959	Anglia	—	278
SCHMUZIGER	1965	Elveția	Toate vîrstele	122
KAUHTO	1959	Scandinavia	Copii	379
KAUHTO	1959	"	Adulți	95
QUAADE	1962	"	—	658
GAVRILĂ	1967	România	Toate vîrstele	130
VOICULESCU M.	1967	"	Adulți	233
DAN B.	1957	"	0—15 ani	377
BRUCKNER S.	1968	"	0—15 ani	562
GEEFHUYSEN	1960	Africa de Sud	Copii	204
THIODET	1959	Algeria	Toate vîrstele	140
HAGGERTY	1960	S.U.A.	—	447
EIGLER	1961	S.U.A.	—	294
CARPENTER	1962	S.U.A.	—	209
DODGE	1965	S.U.A.	Toate vîrstele	207
CHICOINE	1962	Canada	Copii	188

luni) : enterobacterii 36,5% (coli patogen, Aerobacter, Serratia), pneumococ (15,5%), Haemophilus influenzae (12,5%), streptococ (10%), meningococ (9%), stafilococ (6%) ; *la copii* (3 luni — 5 ani) : meningococ (47%), pneumococ (20%), Haemophilus influenzae (16%), enterobacterii (5%), stafilococ (4%), streptococ (2,5%); *la adulți:* pneumococ (27%), meningococ (20%), stafilococ (13%), streptococ (8%), enterobacterii (7,5%), Haemophilus influenzae (3%). Voiculescu M. și colab. constată la adulți predominanța pneumococului (50%) și a meningococului (35,5%), celelalte etiologii fiind puțin reprezentate.

În statistica noastră (157) făcută pe 737 de meningite purulente la copil (tabelul III), incidența arată o predominanță netă pentru vîrsta

în diverse părți ale lumii

TABELUL II

	Frecvența la sută a agentului patogen																
Meningococ	Pneumococ	Haemophilus influenzae	Stafilococ	Streptococ	Klebsiella	Neisseria flava	Germeni intestinali	Salmonella	Piocianic	Proteus	Colibacili	Acineto-bacter	Pasteurella multocida	Clostridium	Listeria	Alți germeni	Germeni neizolați
17	9	20	—	—	—	—	13	—	—	—	—	—	—	—	—	10	31
27	15	5	—	—	—	—	8	—	—	—	—	—	—	—	—	10	35
40	18	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	21
30	20	19	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	8	13
32	12	6	12	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	16
40	27	—	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	20
48	16	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18	9
18	37	18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	18
21	20	29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	16
45	31	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	4	17
41	20	13	2	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	20
12	31	—	12	5	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	2	36
29	40	—	4	2	1	—	—	—	2	2	—	—	—	—	—	1	19
46	11	3	3	2	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	17	16
26	17	5	3	1	1	0,5	—	1	1	—	—	0,5	—	—	—	—	44
24	26	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	44
48	21	11	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	3	16
18	7	31	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	28
13	12	17	8	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21	18
25	30	17	4	1	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	8	11
19	27	25	6	6	—	—	—	—	2	0,5	3	—	0,5	0,5	0,5	—	10
18	17	29	1	2	—	—	1	1	1	—	3	—	—	—	2	—	26

de 0—12 luni, această grupă de vîrstă cuprinzînd 50,3% din totalul meningitelor. Deci aproape 2/3 din meningitele purulente la copil apar la vîrsta de sugar (0—12 luni). În ceea ce privește etiologia meningitelor purulente la copil, statistica noastră arată o predominanță a meningococului (25,7%), urmat de pneumococ (17,8%), Haemophilus influenzae (5,0%), stafilococ (2,7%) și de alți germeni în proporții din ce în ce mai mici. În ultimul timp, a crescut numărul meningitelor determinate de bacterii rar întîlnite altădată, mai ales cu bacili gramnegativi (6,2%). La o proporție importantă (41,3%) de meningite purulente, nu s-a putut stabili etiologia. Din totalul meningitelor meningococice incidența cea

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Incidența meningitelor purulente la copil pe grupe de vîrstă și etiologie (Taindel) (157)

Etiologia	Grupa de vîrstă						Total	
	0—12 luni		1—5 ani		Peste 5 ani			
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Meningococ	61	16,5	88	41,1	40	26,1	189	25,7
Neisseria flava	—	—	—	—	1	0,6	1	0,1
Pneumococ	73	19,5	26	12,1	32	20,9	131	17,8
Streptococ	1	0,3	2	0,9	4	2,6	7	0,9
Enterococ	—	—	1	0,5	1	0,6	2	0,3
Stafilococ	9	2,4	6	2,8	5	3,2	20	2,7
Haemophilus influenzae	30	8,1	7	3,2	—	—	37	5,0
Klebsiella	7	1,8	1	0,5	2	1,2	10	1,4
Enterobacter	6	1,6	—	—	—	—	6	0,8
Colibacil	11	2,9	—	—	—	—	11	1,5
Salmonella	7	1,8	2	0,9	—	—	9	1,2
Proteus	3	0,8	—	—	—	—	3	0,4
Acinetobacter	2	0,6	1	0,15	1	0,6	4	0,5
Piocianic	2	0,6	—	—	1	0,6	3	0,4
Germeni neizolați	158	42,7	80	37,3	66	43,1	304	41,3
Total	370	100%	214	100%	153	100%	737	100%

mai mare (41,1%) se constată la copil la vîrsta de 1—5 ani; la sugarul de 0—1 an această etiologie apare numai în 16,5% din cazuri.

Meningita pneumococică, stafilococică sau cu alți germeni, ca și meningitele purulente de etiologie neidentificată, cuprind aproape în aceeași măsură sugarii și copiii mai mari. Meningitele produse de *Haemophilus influenzae*, de *Klebsiella pneumoniae* și de piocianic cuprind în marea lor majoritate copii în vîrstă de 0—12 luni și în mult mai mică măsură copii peste 1 an. Meningitele produse de enterobacter, de colibacil, de proteus apar în statistica noastră în totalitate la vîrsta de sugar, neafectînd copii mai mari.

De semnalat că o proporție importantă de meningite purulente rămîn cu etiologia neidentificată. În statistica pe 16 ani (1954—1969) a Spitalului de boli infecțioase — Colentina (157) media proporției este de 41,3%; în ultimii 6 ani proporția acestora a scăzut, oscilînd între 27% și 36%.

Existența meningitelor cu etiologie neidentificată este remarcată de toți autorii. Imposibilitatea de izolare a agenților etiologici ai meningitelor purulente, se datorește mai ales faptului că se începe tratamentul cu antibiotice la domiciliu sau în alt spital, astfel încît culturile din L.C.R rămîn sterile, deoarece germenii dispar rapid din L.C.R. după începerea antibioticoterapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că proporţia de meningite cu etiologie neidentificată scade în ultimii ani, este o dovadă că diagnosticul bacteriologic se face progresiv în condiţii calitativ mai bune, iar internarea bolnavului se face mai precoce.

După cum se remarcă, meningita purulentă este mai frecventă la copil decît la adult, iar în ultimele epoci ale vieţii, unii germeni sînt mai frecvent întîlniţi. Probabil cauze imunologice determină această distribuţie etiologică pe vîrste (135). Faptul că *H. influenzae* apare cel mai frecvent în etiologia meningitei între 2 luni şi 5 ani, este explicat de Girard (70) prin deficienţe de ordin imunologic: serul copiilor între 2 luni şi 18 luni are o putere inhibitorie mult mai mică asupra germenilor decît serul copiilor mai mari; anticorpii faţă de forma încapsulată de *H. influenzae* apar către vîrsta de 5—6 ani, lipsind la vîrste foarte mici. Aceste fenomene imunologice sînt mai puţin cercetate pentru pneumococ şi meningococ.

În meningita purulentă a nou-născutului, germenul cel mai frecvent întîlnit este colibacilul. Aceasta pare să fie în raport, de asemenea, cu anumite fenomene imunologice (70). S-a demonstrat că placenta este foarte permeabilă pentru globulinele 7S, globuline active mai ales pe coci, şi impermeabilă pentru globulinele 19S, care par să fie suportul pentru anticorpii antibacili gramnegativi.

Aspecte particulare de etiologie

Germeni rar întîlniţi (63). În ultimul timp, au fost izolaţi în cazuri de meningite germeni foarte rar întîlniţi pînă acum, ca: *meningococi din grupa B* (60, 138) rezistenţi la sulfamide, *Mima polymorpha* (125, 150, 173), *Pasteurella multocida* (152), *Clostridium perfringens* (43, 113), *Listeria monocytogenes* (85, 86, 100, 121, 139, 179, 181) (fig. 3), *Aerobacter* (16), *Moraxella* (88, 155).

Meningitele cu germeni multipli, care apar uneori, sînt determinate de două sau mai multe specii microbiene, prezente simultan în L.C.R. Aceste meningite apar mai ales la copii (5—13% din meningite), în special după traumatisme, după intervenţii chirurgicale, mai ales otomastoidiene (64, 66, 84, 95).

Mecanismul dezvoltării acestor meningite nu este clar. S-a sugerat (66) că infecţia dată de un agent, face meningele mai sensibil la invazia altor germeni din circulaţie. Cele mai frecvente asocieri bacteriene au fost între *H. influenzae*, meningococ, pneumococ, stafilococ şi streptococ. În unele cazuri, importanţa clinică a germenului a fost greu de determinat, iar în altele, germenul adiţional a apărut ulterior în cursul bolii. Gravitatea acestor meningite este mai mare, iar problemele de terapie sînt mai complexe.

S-au descris şi cazuri de asociere între o meningită tuberculoasă şi una piogenă (180); uneori infecţia tuberculoasă a precedat infecţia piogenă a meningelui, alteori infecţia piogenă a activat un focar latent tuberculos (66). De asemenea, s-au descris şi meningite mixte bacterio-virale: asociere între H. influenzae cu virus ECHO 9 sau între pneu-

Scanned with OKEN Scanner

mococ și Coxsackie (91). S-a descris și o asociere între H. influenzae și virusul herpetic (135). Cu dezvoltarea tehnicilor de diagnostic virusologic se poate anticipa că astfel de infecții mixte bacterio-virale, vor fi mai frecvente (71, 182).

Meningita bacteriană recidivantă. Acest diagnostic se poate pune cînd la același bolnav se constată succesiunea a cel puțin 2 episoade

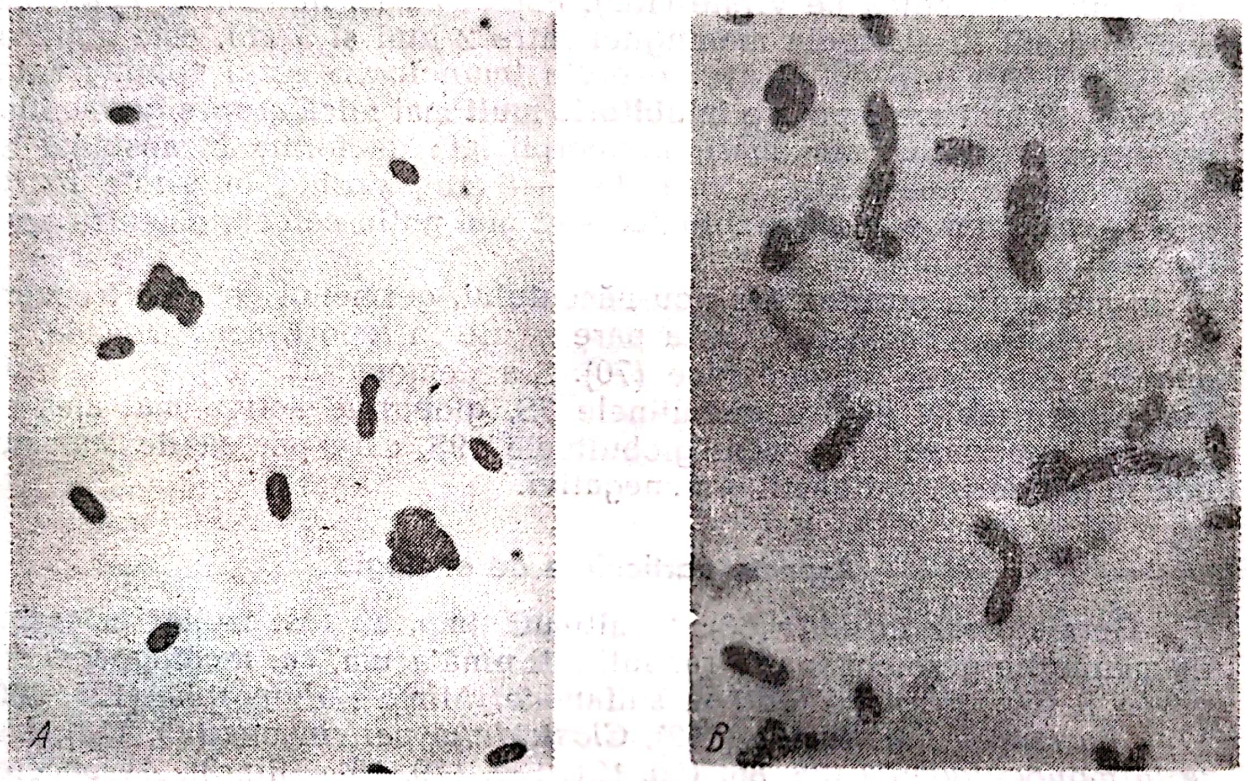


Fig. 3. — *Listeria monocytogenes.* Coloratie Gram. Cultură din L.C.R. În stînga — cultură tînără; în dreapta — după 2 zile de incubație la 37° (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

de meningită purulentă, la interval suficient de prelungit, pentru a exclude o recădere. Reprezintă o entitate clinică a erei antibioticelor, avînd următoarele cauze favorizante:

— defecte anatomice mari, congenitale sau cîștigate (19) ale sistemului nervos central sau ale învelișurilor (de obicei, cu otoree sau rinoree de L.C.R.) (61);

— focare parameningiene de infecție;

— răspuns antibacterian și imun necorespunzător.

Numărul de episoade descrise (de la cîteva pînă la 22) pot fi date toate de același germen sau de germeni diferiți. Cea mai frecventă etiologie este pneumococul (peste 90%), care provocînd depozite de fibrină pretează la cloazonări (originea reînsămînțărilor) și mai rar de H. influenzae, stafilococ sau meningococ (33, 66, 90, 110, 170).

Patogenia meningitelor purulente (elemente actuale)

Persistența, în ciuda antibioticoterapiei, a unei mortalități ridicate prin meningita acută purulentă, ca și existența sechelelor deseori grave, impun o analiză mai profundă a patogeniei (52, 70, 120).

Lichidul cefalorahidian este separat de restul spațiului extracelular prin bariera hematomeningiană. La nivelul plexurilor coroide existența acestei bariere a fost demonstrată; cu ajutorul microscopului electronic s-au adus argumente pentru existența acestei bariere și la nivelul capilarelor cerebrale (70). Chiar dacă realitatea anatomică a acestei bariere n-a fost demonstrată în întregime, existența unui obstacol fiziologic pare a fi solid stabilită. Bariera funcționează în sensul sînge-L.C.R. și se pare că nu și invers. Permeabilitatea poate fi modificată în unele circumstanțe, mai ales în inflamații.

Rolul învelișurilor cerebrale și mai ales al leptomeningelui, al L.C.R., ca și al barierei hematomeningiene este acela de a proteja țesutul cerebral împotriva oricăror modificări ale mediului înconjurător: protecția mecanică (creierul plutește în L.C.R.), protecție chimică (menținerea homeostaziei cerebrale, a compoziției constante a mediului intracelular, protejînd neuronii de perturbări ionice și variații bruște de pH), protecție bacteriologică (împiedicarea pătrunderii germenilor).

Procesul de formare al L.C.R. la nivelul plexurilor coroide și al membranelor piogliale este în echilibru dinamic cu cel de resorbție leptomeningovasculară. Se asigură un anumit raport cantitativ între substanțele biologic active din sînge și din L.C.R. La menținerea în limite normale a L.C.R. participă atît presiunea hidrostatică și coloidosmotică a sîngelui, care de obicei este superioară aceleia a L.C.R., cît și fenomene metabolice de transport activ, înăuntru și în afara barierei hematoencefalice.

Ori de cîte ori proporțiile fizico-chimice ale sîngelui se modifică, presiunea și compoziția L.C.R. suferă variații mai mult sau mai puțin importante, în vederea restabilirii echilibrului. Creșterea presiunii osmotice a plasmei determină deplasarea apei din L.C.R. în patul vascular și scăderea presiunii L.C.R. Cînd la aceste modificări se adaugă alterații ale barierei hematoencefalice de diverse cauze, survin o serie de variații cantitative ale L.C.R., cu valoare diagnostică importantă.

Modificarea permeabilității barierei și pătrunderea germenilor în L.C.R. se produc numai în anumite condiții: tulpini puternic patogene, cantitate masivă de germeni și invazie cu repetiție, la un organism tarat sau cu rezistență scăzută, datorită surmenajului, subalimentației, bolilor anergizante hipo- sau agammaglobulinemiei.

După Ducas (54), în meningita purulentă a nou-născutului infecția meningiană poate avea două surse: la mamă sau în anturajul nou-născutului. Cînd sursa de infecție este mama, infecția se produce prin două moduri:

— infecție generalizată, propagată pe cale transplacentară înainte de naștere. Demonstrarea acestui mod de propagare poate fi făcut de

Scanned with OKEN Scanner

topografia și de natura leziunilor de la nivelul placentei sau al cordonului și identificarea germenilor din aceste organe;

— infecția localizată a căilor digestive sau genitale ale mamei. Infecția copilului se face prin lichidul amniotic, el însuși contaminat prin germenii veniți din colul uterin sau din cavitatea vaginală, ingerați sau inhalați de făt.

Precocitatea ruperii membranelor și dificultatea travaliului pot juca un rol favorizant. În aceste cazuri, infecția copilului este masivă și precoce cu debutul bolii, în primele 2 săptămîni. Caracterul masiv al infecției, difuzarea rapidă a germenilor, justifică atît multiplicitatea leziunilor viscerale, care întovărășesc meningita (pot interesa plămînul și rinichiul), cît și gravitatea evoluției.

Cînd sursa se află în anturajul nou-născutului, infecția meningelui se face printr-o greșeală de igienă în cursul primelor îngrijiri sau prin aport de germeni prin lapte sau biberon.

În aceste cazuri, meningita are un debut relativ tardiv, infecția este mai puțin masivă, ceea ce permite un tratament eficace, dacă este aplicat precoce.

Meningita nou-născutului este destul de rară, dar este foarte gravă. Rezistența scăzută a prematurului și incapacitatea de a fabrica el însuși anticorpi, ar fi explicația gravității particulare a meningitelor la prematuri.

*

Punctul de plecare a infecției meningiene este în mod obișnuit rinofaringele sau sîngele circulant. Prin rinofaringe, pătrunde în general meningococul și, de obicei, în culturi apare în rinofaringe, un germen, dacă nu identic, cel puțin asemănător germenului care determină meningita. Nu se cunoaște încă precis calea de pătrundere de la rinofaringe la meninge. Se considera pînă acum că trecerea germenilor ar avea loc pe cale limfatică ascendentă sau pe calea tecilor neurale, care însoțesc ramurile nervului olfactiv. Experimental (70) însă nici depunerea de germeni pe mucoasa pituitară, nici experiențele de sinuzită sau otită experimentală nu au putut aduce argumente asupra modului de pătrundere a germenului din rinofaringe către meninge.

Al doilea mod de pătrundere în meninge, care aparține majorității germenilor, este calea sanguină. Și în acest domeniu, experimentul nu a adus încă o clarificare corespunzătoare. Experiențele au confirmat marea rezistență a meningelor la un aport microbian pe cale sanguină. Numeroase experiențe cu infecții intravenoase, intraperitoneale și intracarotidiene, n-au permis provocarea unei infecții meningiene (70, 140). S-a ajuns la concluzia că este necesar un factor favorizant în afara stării septicemice, pentru a se declanșa meningita. Anumite acțiuni, care probabil scad rezistența locală (de ex., puncția lombară, făcută cu 30 de minute înaintea unei injecții intravenoase de germeni patogeni) (Weed) pot declanșa o meningită. De asemenea, și alte mecanisme mai complexe (injecția intravenoasă de clorură de sodiu hipertonic, compresia jugu-

Scanned with OKEN Scanner

larei) pot determina apariţia unei meningite, dacă sînt urmate la 30 de minute de o inoculare intravenoasă de germeni patogeni.

Lucrările experimentale au arătat rezistenţa marcată a meningelui la infecţie. Cînd însă spaţiul meningian este invadat, infecţia va avea rapid cele mai severe consecinţe, deoarece sînt create local toate condiţiile pentru o evoluţie severă (70) şi anume:

— meningele formează un spaţiu închis, care nu se poate drena;

— supuraţia provoacă o exsudaţie şi un edem, care se dezvoltă într-un spaţiu practic inextensibil, ducînd la creşterea presiunii în cutia craniană;

— proximitatea imediată a ţesutului nervos alterează funcţionalitatea acestuia.

Puţine lucruri sînt ferm stabilite în fiziopatologia meningitelor supurate (70, 103). Nu se cunosc bine condiţiile de apariţie ale meningitei şi deci nu se poate efectua o prevenire eficientă. Cunoaşterea cît mai bine a semnelor de debut şi alerta permanentă pentru un diagnostic precoce, ar putea aduce o ameliorare a prognosticului.

După Silvia Bruckner şi colab. (33), în condiţiile actuale, în combaterea meningitelor purulente, este importantă depistarea şi tratarea precoce şi corectă a infecţiilor care constituie mai frecvent puncte de plecare pentru meningita purulentă (angine acute, otite supurate acute şi cronice, sinuzite acute, pneumopatii acute).

Clinica meningitelor purulente

Simptomatologie şi forme clinice

Debutul este de obicei brusc. Cel mai adesea în plină sănătate, apare subit o cefalee violentă. În acelaşi timp, apar frisoane, stare de rău general şi vărsături, iar febra urcă la 39 şi 40°. Intensitatea durerii de cap sugerează diagnosticul şi în acelaşi timp impune o supraveghere minuţioasă a bolnavului. Chiar din primele ore de boală pot să apară redoarea cefii, semnele Kernig şi Brudzinski. Mai rar, debutul este marcat printr-o criză convulsivă, tulburări psihice sau chiar prin comă.

Perioada de stare se instalează în a doua sau a treia zi de boală, cînd simptomatologia prezentă este destul de patognomonică. Cefaleea este intensă, cel mai des difuză, uneori localizată, mai ales în regiunea frontală sau occipitală. Bolnavul prezintă curbatură generalizată, dureri în membre, artralgii. Deseori este prezentă o hiperestezie cutanată, care face bolnavul ostil oricărui examen. De obicei, vomismentele nu se mai repetă în perioada de stare. Tulburările vasomotorii constau din alternanţa culorilor pielii de la roşu la palid şi prezenţa semnului denumit „dunga meningitică".

Bolnavul are o atitudine particulară, caracterizată prin opistotonus, cu o extensie a coloanei vertebrale sau poziţie în cocoş de puşcă.

Scanned with OKEN Scanner

Redoarea de ceafă este acum foarte intensă. Flexiunea capului pe trunchi este imposibilă, încercarea fiind însoțită de dureri violente.

Semnul Kernig este pozitiv. Bolnavul culcat în pat nu se poate ridica în șezut cu membrele inferioare întinse. Mișcarea este posibilă numai prin flexia gambelor pe coapse. De asemenea, bolnavul fiind culcat în pat, nu se pot ridica membrele inferioare pe bazin pînă la 90° decît prin flectarea gambelor pe coapse.

Semnul Brudzinski este de asemenea prezent. Bolnavul fiind întins în pat, flectarea capului pe torace, produce flectarea gambelor pe coapse și a coapselor pe bazin. De asemenea, bolnavul fiind întins în pat, flectarea gambei pe coapsă și a coapsei pe bazin, produce flectarea celuilalt membru inferior.

În afara acestor semne, care constituie sindromul meningian, se întîlnesc de obicei puține alte semne. Reflexele osteotendinoase pot fi normale sau pot fi modificate în ambele sensuri, ceea ce este fără valoare diagnostică. Semnul Brudzinski poate fi pozitiv uni- sau bilateral. Sfincterele pot fi paralizate, dar mai deseori ele sînt contractate producînd retenție.

În perioada acută a meningitelor purulente se descrie, deseori, prezența semnelor cerebrale de focar: disfagie, defect de cîmp vizual, hemipareză, tulburări ale funcțiilor nervilor cranieni (mai ales optic, oculomotor comun, trochlear, abducens, facial, acusticovestibular). Paraliziile nervilor oculomotori determină strabism, inegalitate pupilară, ptoză palpebrală. O mențiune specială merită atingerea nervului acusticovestibular, care poate duce la surditate. Se presupune că o mare parte dintre cei cu surditate permanentă au avut în antecedente meningită acută purulentă.

Aceste semne de focare au fost prezentate uneori de la internare sau în primele 2—3 zile de la debut. Uneori, ele au dispărut repede, alteori ele au persistat o perioadă mai lungă sau au rămas definitive.

În meningitele bacteriene acute necomplicate, apariția precoce a acestor semne poate pune problema asocierii unui proces focal (abces cerebral sau empiem subdural).

Sindromul infecțios este tradus prin febră ridicată; pulsul este rapid și deseori este prezentă și hipertensiunea arterială. Herpesul, semn precoce, apare de obicei la comisurile labiale, la aripile nasului sau la lobulul urechii. Uneori, bolnavul prezintă purpură, denotînd o septicemie concomitentă.

La toate acestea, se pot adăuga simptome ale focarului infecțios care a generat localizarea secundară a infecției la nivelul meningelui: pneumonie, otită, sinuzită, osteită etc.

Forme clinice. *Forma frustă* prezintă semne clinice foarte discrete. Se manifestă printr-o stare infecțioasă ușoară cu moderată curbatură și cefalee. O discretă redoare de ceafă asigură, de obicei, diagnosticul. Evoluția este bună.

Forma fudroaiantă se manifestă prin apariția în plină sănătate de frisoane, cefalee intensă, vomismente, urmate rapid de comă. Con-

Scanned with OKEN Scanner

tractura este foarte accentuată, febra este foarte ridicată. Bolnavul prezintă, de asemenea, incontinenţă sfincteriană, tulburări de ritm respirator de tip Cheyne-Stokes. Evoluţia este rapid mortală.

Dificultăţi în diagnosticul clinic precoce la copil

Diagnosticul clinic precoce este destul de uşor la adult şi la copilul mare, unde examenul clinic evidenţiază de obicei, chiar de la debut, un bolnav conştient, cu hiperestezie cutanaţă şi cu redoare de ceafă.

În perioada de stare, copilul mare prezintă cefalee de intensitate variabilă, rahialgii, curbatură, hiperestezie cutanată, fotofobie, vomismente, constipaţie, tulburări de conştienţă. Obiectiv, se constată prezenţa sindromului meningian: poziţie în cocoş de puşcă, redoare de ceafă, Kernig şi Brudzinski pozitive, tulburări vasomotorii, roşeaţă şi paloare alternînd rapid, dermografism. Mai pot fi prezente următoarele semne neurologice: strabism intern sau ptoză palpebrală, inegalitate pupilară (prin hipertensiune intracraniană), tulburări sfincteriene (incontinenţă sau retenţie). Uneori, semnul Babinski este prezent. Reflexele osteotendinoase nu prezintă modificări caracteristice.

Sesizarea precoce a primelor semne clinice de meningită este mult mai dificilă la sugar şi la nou-născut, vîrstă care dă cel mai mare număr de îmbolnăviri şi cel mai mare procent de mortalitate (la nou-născut 64—72%) (54). După Ducas (54), sugarii (în vîrstă de 1 lună—6 luni) prezintă în debutul meningitei mai frecvent următoarele semne: febră, vărsături, tulburări de comportament, agitaţie, convulsii, ţipăt acut fără oprire sau somnolenţă, prostraţie, fixitatea privirii. Ca semne obiective de atingere meningiană pot fi prezente: opistotonus în formele grave, redoare de ceafă (inconstantă, trebuie căutaţă cu blîndeţe); tensiunea fontanelei anterioare are valoare diagnostică mare, deoarece fontanela bombează fiind în tensiune. Pentru a evalua corect tensiunea fontanelei, este bine a se examina copilul cînd nu plînge. În stările de deshidratare, se poate ca fontanela să nu bombeze, cu toată existenţa hipertensiunii intracraniene; hipotonia cefii (capul cade balant) poate fi un semn preţios, însoţit uneori de hipotonie generalizată sau hipotonie a membrelor.

La nou-născut (primele 4 săptămîni de viaţă), după Ducas (54), nici unul din simptomele care în debut pot atrage atenţia, nu posedă un caracter suficient de evocator, ceea ce face ca diagnosticul meningitei la această vîrstă să se facă de obicei tardiv, după o perioadă de latenţă clinică. De obicei, timp de mai multe zile, diagnosticul se orientează către o intoleranţă digestivă sau către tulburări respiratorii, iar convulsia precoce, sugerează uneori tetania. Tensiunea fontanelei anterioare poate fi un indiciu preţios, ca şi cianoza izolată sau întovărăşită de neregularităţi de ritm respirator sau de perioade de apnee repetată, neexplicate de nici un semn cardiac sau pulmonar. Fenome-

Scanned with OKEN Scanner

nele de meningită apar mai tîrziu, cele mai importante fiind următoarele:

— hipertonia membrelor inferioare, contrastînd cu moliciunea anormală a mușchilor cefei sau invers;

— tulburări oculare (secuse nistagmiforme, plafonare, inegalitate pupilară);

— anomalii ale reflexelor arhaice.

Numai excepțional, în meningita nou-născutului manifestările amintite se instalează imediat după naștere; în aproape toate cazurile, există o perioadă de latență în care nou-născutul pare normal. Dar aceste fenomene clinice, o dată apărute, sînt întovărășite de ușoare dezordini nervoase, mai ales tulburări de tonicitate și tulburări oculare, care pot fi evidențiate numai prin examene repetate neurologice minuțioase. Prezența unor discrete manifestări infecțioase, supurația anormală a plăgii ombilicale, leziunile cutanate diverse (la nivelul feselor sau al pielii capului), conjunctivita fac să se bănuiască existența unui proces infecțios meningian și să se atribuie o oarecare valoare evocatoare tulburărilor nervoase care le acompaniază.

Valoarea indicatoare a acestor tulburări este mai mare, dacă ele coincid cu noțiunea de complicație obstetricală, a existenței unui episod infecțios în cursul sarcinii.

În această situație, explorările electroencefalografice ar putea aduce detalii utile despre suferința cerebrală, ajutînd diagnosticul (54).

Orice copil mic, care prezintă o stare febrilă neexplicată trebuie internat la spital și dacă nu sînt contraindicații definitive, o puncție lombară trebuie făcută fără întîrziere. La orice convulsie la copilul sub 2 ani, puncția lombară este obligatorie, deoarece, chiar dacă are otită, pneumonie etc., meningita poate coexista.

Experiența noastră în diagnosticul precoce la copil (157)

Nou-născut (0—30 zile). Din datele noastre, cele mai frecvente semne precoce în debutul meningitelor purulente la nou-născut (0—30 zile) sînt *febra* și *cianoza* tegumentelor și mucoaselor.

Alte semne, mai rare, care sugerează meningita acută purulentă sînt: agitația psihomotorie, convulsiile tonico-clonice, hipertonia membrelor, opistotonus, semne meningiene, bombarea fontanelei anterioare, vărsături, geamăt, plafonarea privirii sau țipătul encefalitic. Cu cît copilul este mai mic, semnele meningiene sînt mai rar prezente. Apariția lor poate sprijini clarificarea diagnosticului, dar absența lor nu infirmă meningita, deoarece în aproape 70% din cazuri ele lipsesc.

În majoritatea cazurilor noastre de meningite la nou-născut, în debut s-au combinat mai multe dintre semnele clinice descrise; existența acestor semne combinate mărește suspiciunea de diagnostic a unei meningite purulente. Astfel, în cazurile noastre au existat mai des următoarele combinări de semne:

Scanned with OKEN Scanner

— febră, cianoză şi geamăt;
— febră, convulsii, cianoză şi dispnee;
— cianoză şi convulsii;
— cianoză, paloare, opistotonus;
— cianoză, ţipăt, plafonarea privirii şi hipertonie musculară;
— febră, vărsături, cianoză, bombarea fontanelei anterioare şi opistotonus.

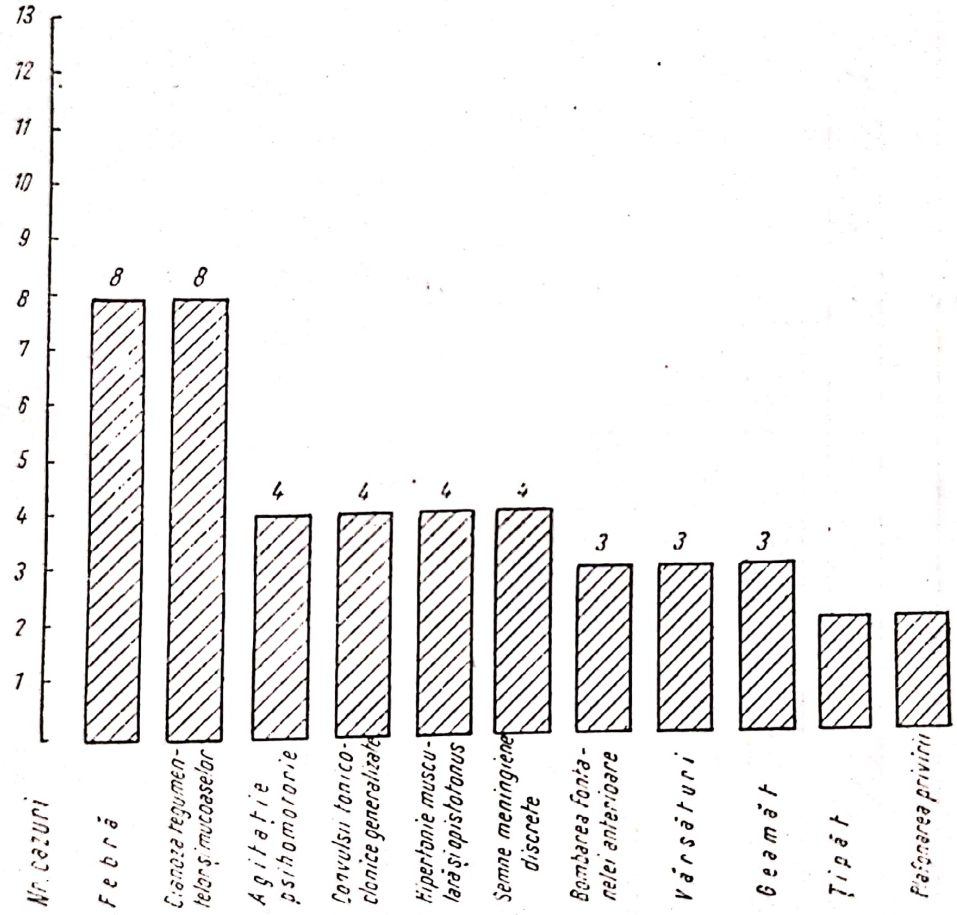


Fig. 4. — Semne clinice în debutul meningitelor purulente la nou-născut.

Existenţa simultană în debutul unei boli la nou-născut a mai multor semne, dintre cele pe care le-am descris, pot să sugereze foarte puternic meningita şi să impună cercetarea L.C.R., ajutînd la stabilirea precoce a diagnosticului.

Meningita acută purulentă poate fi bănuită şi mai mult atunci cînd, pe lîngă combinaţia de semne descrise, în anamneză apar date privind evoluţia patologică a sarcinii şi mai ales a naşterii (naşterea în asfixie albastră sau albă, cu necesitatea reanimării respiratorii; ruperea membranelor cu mult înaintea naşterii, cezariana, traumatismul

cranian etc.). Deci, în mod neîndoios, naşterea patologică apare ca un factor determinant categoric în apariţia meningitei purulente a nou-născutului.

Apare deci foarte sugestiv ca în faţa unor nou-născuţi la care a existat un travaliu patologic sau un traumatism la naştere şi care prezintă un semn sau o asociere de semne clinice, aşa cum au fost descrise mai sus, să trezească în medic suspiciunea diagnosticului de

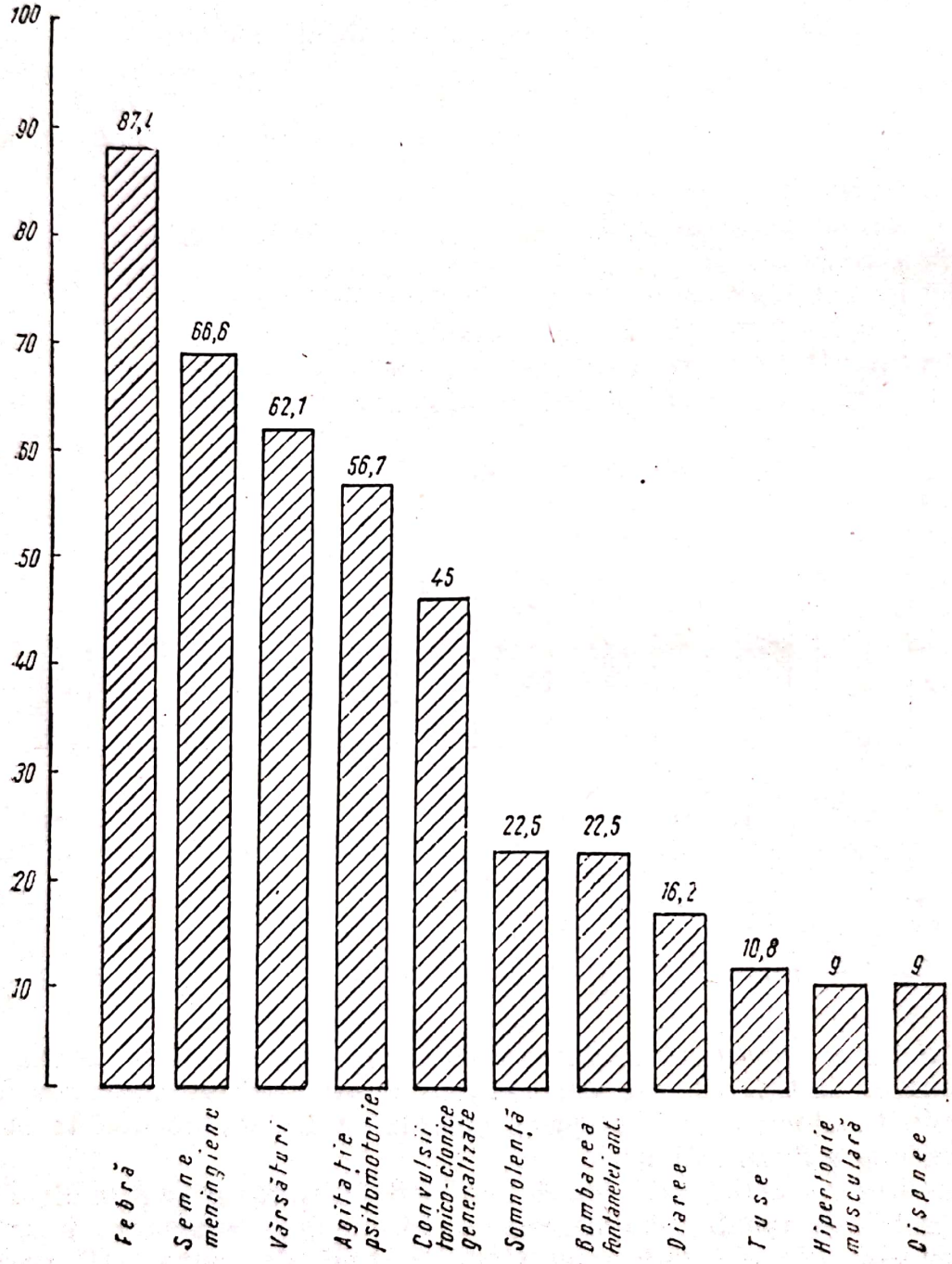


Fig. 5. — **Semne clinice în debutul meningitelor purulente la copilul în vîrstă de 1 lună pînă la 1 an.**

Scanned with OKEN Scanner

meningită purulentă și să impună acestuia cercetarea imediată a L.C.R. Astfel, poate fi asigurat un diagnostic precoce, ceea ce poate ameliora evoluția bolii la această vîrstă, la care, în cercetarea noastră, din 13 cazuri au decedat 10.

Copilul în vîrstă de 1 lună—1 an. Simptomatologia prezentată în debutul meningitelor purulente este net diferită de aceea a copilului în prima lună de viață.

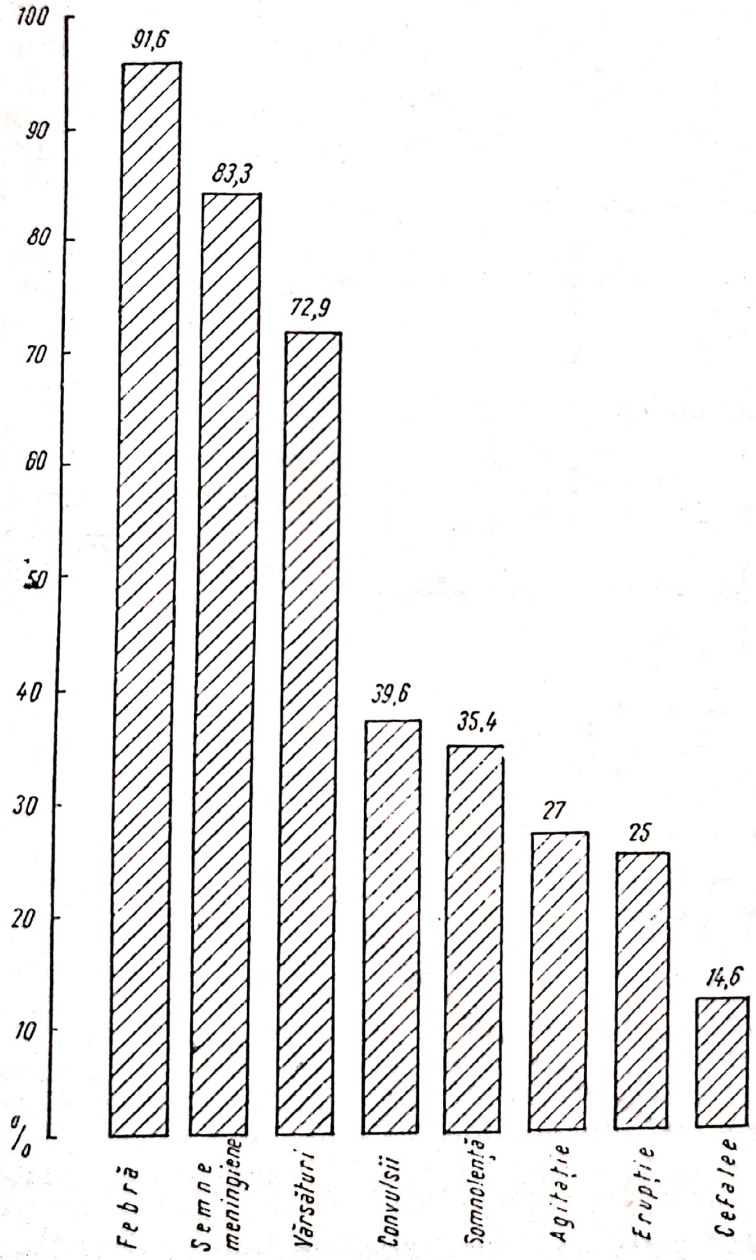


Fig. 6. — Simptome și semne clinice în debutul meningitelor purulente la copilul în vîrstă de 1—5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de nou-născut, aici predomină la debut următoarele semne: febra, vărsăturile, semnele meningiene, convulsiile, agitația. Mult mai rar decît la nou-născut, apar: cianoza, opistotonusul, plafonarea ochilor; în proporție egală, este prezentă bombarea fontanelei anterioare. Semnele meningiene (redoare de ceafă, Kernig, Brudzinski) încep să devină, o dată cu înaintarea în vîrstă, semne frecvente, fapt care ușurează foarte mult diagnosticul. Față de nou-născut, prezența acestora apare într-o proporție dublă.

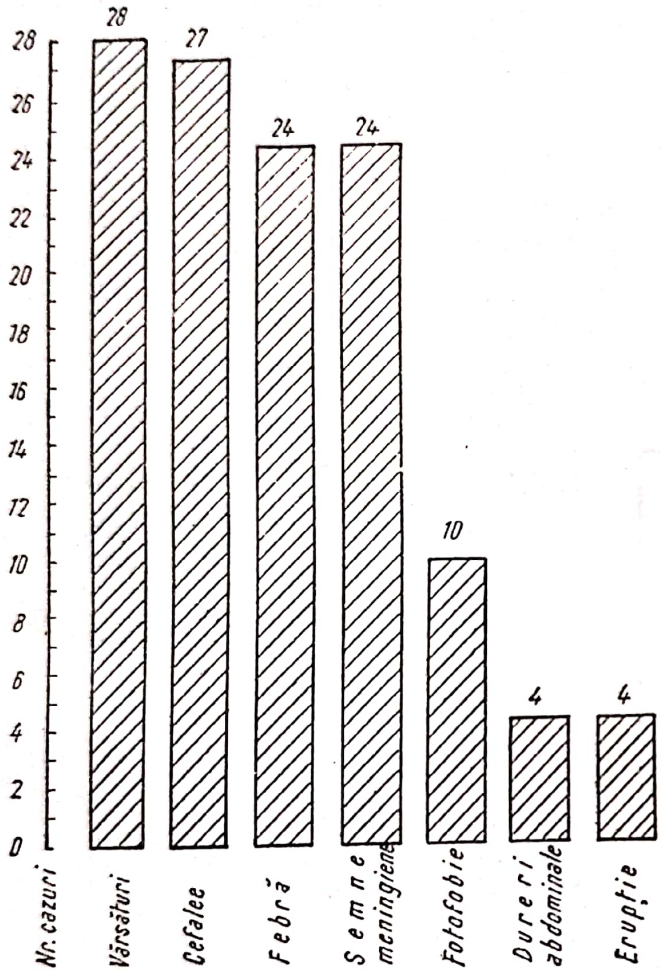


Fig. 7. — Simptome și semne clinice în debutul meningitelor purulente la copilul mai mare de 5 ani.

Nou-născutul, al cărui sistem nervos este încă nematurat, este mai puțin reactiv la factorii nocivi și reacționează difuz. Sugarul al cărui sistem nervos începe să se maturizeze, iar celelalte sisteme și aparate sînt aproape maturizate, reacționează mai puțin difuz, mai localizat, atît în ceea ce privește simptomatologia nervoasă, cît și a celorlalte aparate și sisteme.

La sugar, este mai bine precizată atît simptomatologia nervoasă, cît și simptomele și semnele aparatelor respirator (tuse, dispnee) și digestiv (vărsături, diaree), ca și semnele otice, care pot constitui o poartă de intrare pentru germenii cauzali ai meningitei purulente.

Copilul în vîrstă de 1—5 ani. La această vîrstă (1—5 ani) predomină în debutul meningitei purulente următoarele semne: febra, semnele meningiene, vărsăturile, trepiedul de diagnostic al meningitei acute la copilul mare și la adult. Prezența semnelor meningiene am constatat-o în 83,3% din cazuri, la această vîrstă (față de 66,6% la vîrsta de 1 lună—1 an și față de 4 din 13 cazuri la nou-născut).

De asemenea, în simptomatologie a apărut și cefaleea, semn caracteristic vîrstei adulte.

Copilul mai mare de 5 ani. Simptomatologia este aproape similară cu cea a adultului. Au existat în majoritatea cazurilor vărsături, cefalee, febră și semne meningiene. De asemenea, a fost prezentă fotofo-

bia la 1/3 din cazuri. Mult mai rar sau de loc, s-au înregistrat semnele prezente la copilul mic sau sugar (convulsii, somnolență etc.).

Pe măsura înaintării în vîrstă, semnele clinice prezentate de copii în debutul meningitei purulente sînt mai caracteristice și diagnosticul se poate pune cu mai multă ușurință. Dificultățile de diagnostic rămîn pentru vîrsta de sugar și mai ales pentru cea a nou-născutului.

Corelații clinico-etiologice

În realizarea unui diagnostic precoce și corect își aduce un aport important cercetarea focarelor septice primare sau factorilor predispozanți, care în anumite cazuri, pot determina instalarea unei meningite. După Dodge (153), cele mai importante focare septice primare (factori predispozanți) în etiologia meningitelor purulente sînt următoarele:

— otita medie acută și cronică (meningite cu pneumococ și cea cu H. influenzae);

— infecția respiratorie superioară și pneumonia (meningita cu pneumococ și cea cu H. influenzae);

— craniotomia (meningita cu stafilococ și cea cu bacili gramnegativi);

— traumatismul cefalic acut (19) (meningita cu pneumococ și cea cu H. influenzae);

— focare care apar mai rar ca factori favorizanți: amigdalite, omfalite (meningite cu bacili gramnegativi), osteomielita, conjunctivita, sinuzita, endocardita acută, celulita.

La nou-născuți, după Ducas (54), factori predispozanți pentru meningita purulentă sînt următorii:

— infecții ale mamei (episod infecțios generalizat, apariția unui eritem, puseu ganglionar sau febril, infecții urinare și genitale);

— complicații ale sarcinii sau ale nașterii (prezentări distocice, aplicări de forceps, cezariene, gemelaritate, ruptură prematură a membranelor, hemoragia în cursul nașterii, manevre de reanimare respiratorie, mai ales prin intubație);

— complicații post-partum, encefalhematomul, hematomul subdural, etmoidita.

Prezența acestor factori predispozanți trebuie căutată printr-un examen clinic complet atît al bolnavului, cît și al mamei, în cazul nounăscuților sau al sugarilor.

Diagnosticul etiologic al meningitei purulente dă posibilitatea cunoașterii agentului cauzal, asigurînd aplicarea unui tratament antimicrobian adecvat.

În meningitele purulente, diagnosticul etiologic este asigurat prin constatarea agentului patogen pe frotiul din sedimentul de L.C.R. și, mai ales, prin izolarea lui în culturile din L.C.R.

Într-un procent destul de mare (aprox. 40%), în meningitele purulente ale copilului, nu se ajunge la izolarea germenului. În aceste ca-

Scanned with OKEN Scanner

zuri, diagnosticul de meningită purulentă bacteriană se stabileşte pe alte criterii: examenul citologic al L.C.R., examene biochimice, răspunsul la tratament etc.

Într-o cercetare personală pe 200 de cazuri de meningite purulente bacteriene la copil (157) am căutat să precizez fenomenele clinice sau focarele primare de infecţie care se asociază mai frecvent cu o anumită etiologie, aceasta pentru a uşura stabilirea prezumtivă a unei etiologii, în cazurile în care aceasta nu a putut fi elucidată prin examene bacteriologice.

Excluzînd meningita meningococică (48 de cazuri), care de cele mai multe ori evoluează ca meningită primitivă şi care nu prezintă semne clinice de focar primar de infecţie, la o treime din cazuri nu s-a putut identifica un focar primar de infecţie convingător. La celelalte aproximativ 100 de cazuri s-au putut evidenţia următoarele focare de infecţie (tabelul IV): pneumonii şi bronhopneumonii (44 cazuri), otită medie cronică (18 cazuri), infecţie digestivă (9 cazuri), otită medie acută (8 cazuri), infecţie obstetricală variată (7 cazuri), infecţie cutanată (6 cazuri), infecţii ale căilor aeriene superioare (4 cazuri), infecţie urinară (2 cazuri), meningocel supurat (2 cazuri) osteomielită (1 caz), sinuzită (1 caz).

S-a discutat în alt capitol importanţa naşterii patologice în apariţia meningitei purulente a nou-născutului şi relaţia care trebuie făcută între aceasta şi anumite semne clinice ale nou-născutului, pentru stabilirea diagnosticului de meningită purulentă.

Este foarte important pentru medic să cunoască infecţiile pe aparate sau sisteme, care determină cel mai des apariţia meningitei purulente, mai ales cînd, în prezenţa unui asemenea focar de infecţie primară, apar semne de meningită. În afara faptului că recunoaşterea acestor focare de infecţie contribuie într-o oarecare măsură la precizarea diagnosticului de meningită, dar prezenţa lor poate furniza date prezumtive despre etiologia meningitei.

Pneumonia şi bronhopneumonia au fost constatate ca focar primar în 44 de cazuri de meningite purulente, în care germenii izolaţi din L.C.R. au fost următorii: pneumococ (18 cazuri), H. influenzae (4 cazuri), Klebsiella pneumoniae (4 cazuri), enterobacter (3 cazuri), colibacil (2 cazuri), etiologie neidentificată (13 cazuri).

Deci cel mai frecvent, în caz de pneumonie sau bronhopneumonie, meningita purulentă este determinată de pneumococ, de H. influenzae şi de Kl. pneumoniae.

Otita medie supurată acută şi cronică a fost identificată ca focar primar în 26 de cazuri de meningite purulente, avînd următoarea etiologie: pneumococ (7 cazuri), H. influenzae (3 cazuri), Kl. pneumoniae (1 caz), colibacil (1 caz), acinetobacter (1 caz), etiologie neidentificată (13 cazuri).

Otita medie poate fi punct de plecare pentru meningite de etiologie variată (71). Cel mai frecvent, în etiologia meningitei, în care focarul primar este otita, apare pneumococul şi H. influenzae. Cu siguranţă că mare parte din meningitele purulente cu etiologie neidentificată au avut şi ele

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

Focare septice primare şi factori predispozanţi în meningitele purulente secundare

Factor predispozant sau focar septic primar	*Agentul etiologic*												
	Pneumo-coc	*Entero-coc*	*Stafilo-coc*	*H. in-fluen-zae*	*Klebsie-lla pneu-moniae*	*Entero-bacter*	*Coli-bacil*	*Salmo-nella*	*Proteus*	*Acineto-bacter*	*Pio-cianic*	*Etiolo-gie ne-precizată*	*Total*
Infecţie cutanată sau subcutanată	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	1	6
Osteomielită	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Infecţii respiratorii sup.	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	3	4
Pneumonii şi bronho-pneumonii	18	—	—	4	4	3	2	—	—	—	—	13	44
Sinuzită	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Otită medie acută	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	5	8
Otită medie cronică	5	—	—	2	1	—	1	—	—	1	—	8	18
Infecţie digestivă	—	—	—	—	—	1	1	3	3	—	—	1	9
Infecţie urinară	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	2
Infecţie obstetricală	—	—	—	—	—	1	6	—	—	—	—	—	7
Meningocel	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	2
Total cu focar identificat	26	—	5	8	5	6	10	3	3	1	2	33	102
Total fără focar identificat	11	2	—	2	—	—	1	1	—	1	—	32	50
Total bolnavi	37	2	5	10	5	6	11	4	3	2	2	65	152

această etiologie. Deci în fața unei meningite cu otită, medicul se va gîndi, în primul rînd, la pneumococ sau la H. influenzae și mult mai rar la alte etiologii.

Infecția digestivă, de obicei enterocolita acută, a fost prezentă concomitent în 9 cazuri de meningite purulente, avînd următoarea etiologie: salmonele (3 cazuri), proteus (3 cazuri), colibacil (1 caz), enterobacter (1 caz), etiologie neidentificată (1 caz).

Apare deci evident că enterocolita acută, prezentă la un copil cu meningită, pledează pentru o etiologie destul de limitată, reprezentată de bacili gramnegativi: salmonele, proteus, colibacil, enterobacter.

Infecția cutanată sau *subcutanată* a fost prezentă în 6 meningite, dintre care 5 cu stafilococi și 1 cu etiologie neidentificată.

Infecția cutanată apare deci ca un argument evident pentru etiologia stafilococică a meningitei purulente; tratamentul acesteia este mai complex, avînd în vedere variabilitatea atît de mare a sensibilității la antibiotice a stafilococului.

Meningocelul a fost prezent în 2 meningite cu piocianic, în care suprainfecția meningocelului a produs și infecția meningelui.

Erupția hemoragică a fost prezentă în 45 de cazuri, în care s-au izolat din L.C.R.: meningococ (30 de cazuri), pneumococ (4 cazuri), stafilococ (2 cazuri), colibacil (1 caz). 8 cazuri au rămas cu etiologia neprecizată.

Frecvența erupției hemoragice a predominat în meningita meningococică și a fost mult mai rară în alte meningite. Deci în fața unei meningite cu erupție hemoragică, etiologia meningococică trebuie să ocupe un loc important în procesul de diagnostic, deoarece acest semn apare foarte rar în meningitele de altă etiologie.

Consider foarte importante aceste corelații care se pot stabili cu semnele clinice prezente în meningite, deoarece pînă la stabilirea diagnosticului bacteriologic, ele constituie un îndrumar foarte prețios, mai ales pentru cei cu experiență în acest domeniu.

Diagnosticul de laborator al meningitelor bacteriene

Bineînțeles, în stabilirea diagnosticului de meningită și mai ales în stabilirea etiologiei acestei infecții, un rol primordial îl are studiul complex al L.C.R.

Cercetările citologice și bacteriologice ale altor produse patologice (sînge, exsudat faringian, exsudat otic, secreții purulente diverse, spută, materii fecale, urină etc.) au, de asemenea, importanță.

Studiul lichidului cefalorahidian

Rolul determinant în diagnosticul etiologic al unei meningite bacteriene îl are studiul L.C.R. Efectuarea punctiei lombare și analiza L.C.R. pot asigura diagnosticul etiologic într-o mare proporție de cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Important este, ca studiul L.C.R. să fie efectuat cît mai aproape de începutul bolii şi, pe cît posibil, înaintea administrării de antibiotice. Studiul L.C.R. este impus de prezenţa unor semne clinice care evocă meningita, semne care diferă cu vîrsta şi au fost descrise anterior.

Cercetarea bacteriologică a L.C.R.

Cercetarea bacteriologică a L.C.R. poate aduce argumente hotărîtoare în diagnosticul etiologic al meningitelor bacteriene.

Experienţele care demonstrează înmulţirea microorganismelor în L.C.R. sînt puţine (53). Cultivarea în L.C.R. este admisă şi dovedită pentru bacterii şi fungi şi exclusă pentru virusuri, rickettsii şi protozoare parazite intracelular. Aceste date demonstrează de ce bacteriile şi ciupercile pot fi puse cu uşurinţă în evidenţă în L.C.R., comparativ cu virusurile, rickettsiile şi protozoarele, care sînt numai sporadic izolate din aceste produse, fiind numai eliminate pasiv din celulele unde are loc multiplicarea.

Existenţa şi progresele permanente ale antibioticoterapiei face astăzi indispensabil diagnosticul etiologic; dacă cu ani în urmă, o eroare în diagnosticul etiologic, era mai mult sau mai puţin gravă din punct de vedere terapeutic, în prezent o asemenea eroare pune la grea încercare responsabilitatea medicală. Suprapunerea unui sindrom de tip infecţios pe semne de suferinţă nervoasă sau meningiană, indiferent care din cele două sindroame este pe prim plan, obligă la examenul microbiologic imediat al L.C.R.

În scopul obţinerii unui diagnostic etiologic, nu trebuie niciodată uitat, că aplicarea antibioticoterapiei oarbe, „de încercare" este o eroare ireparabilă, după care examenele biologice riscă să fie falsificate, L.C.R. putînd rămîne puriform, dar aseptic.

Sterilitatea L.C.R. ca produs fiziologic normal, reprezintă un argument de siguranţă pentru confirmarea unui diagnostic microbiologic pozitiv, în cazul unei culturi pozitive din L.C.R.; nu se poate spune însă acelaşi lucru, despre rezultatele bacteriologice negative, unde etiologia infecţioasă poate rămîne nedescoperită.

Recoltarea L.C.R. trebuie făcută în condiţii de asepsie perfectă, de această primă etapă depinzînd corectitudinea diagnosticului microbiologic şi chiar consecinţele uneori grave pentru bolnavi, ca meningita iatrogenă (29, 64, 67). Cultura L.C.R., efectuată în bune condiţii şi pe medii adecvate, asigură într-un procent ridicat identificarea agentului etiologic.

Majoritatea bacteriilor se dezvoltă în 24—48 de ore, dar mediile de cultură vor fi urmărite 10—20 de zile. De menţionat următoarele condiţii mai deosebite:

— meningococul, pneumococul, streptococul, stafilococul, H. influenzae, se pot dezvolta în 24—48 de ore, dar şi în 3—4 zile (25); brucela poate creşte în 4—5 zile dar şi în 3—4 săptămîni; actinomicetele se

Scanned with OKEN Scanner

dezvoltă în 4—8 zile; majoritatea fungilor deşi patogeni cresc abia în 2—3 săptămîni;

— Listeria monocytogenes, adesea chiar pe medii optime, nu creşte decît după incubarea produsului timp de o săptămînă pînă la o lună;

— cînd se suspectează tuberculoza sau leptospiroza se cultivă L.C.R. şi pe medii speciale (mediul Löwenstein şi, respectiv, mediul Terskih). Pentru izolarea leptospirelor din L.C.R. se însămînţează cîte 1 ml de L.C.R. în fiecare tub, pe cît mai multe tuburi, urmărindu-se 3—4 săptămîni;

— meningitele cu evoluţie cronică, cu L.C.R. de obicei clar (dar poate fi şi purulent), în care izolarea bacteriilor nu a reuşit de la primele încercări, pot fi meningite micotice.

Cînd bolnavii primesc înainte de internare antibiotice, şansa de a izola agentul etiologic în L.C.R. scade la jumătate. Este importantă în acest caz *analiza atentă a frotiului din sedimentul L.C.R.*, care de foarte multe ori poate aduce informaţii etiologice preţioase. Nu este permis a declara o meningită cu etiologie necunoscută fără o competentă examinare şi a frotiului din sediment (29).

Frotiurile se fac pe lame perfect curate, de preferat noi, după o tehnică bine stabilită, menţinute în cutii de sticlă închise. Se preferă frotiuri mici de 1—2 cm pe 2—3 lame, pînă la epuizarea sedimentului disponibil. Metoda permite examinarea întregii cantităţi de sediment, ceea ce este o condiţie importantă pentru obţinerea unor rezultate pozitive. Numai în aceste condiţii tehnice se evidenţiază valoarea deosebită a examenului microscopic; decelarea unui mic număr de bacterii permite uneori confirmarea etiologiei infecţioase.

Dat fiind aspectul morfologic caracteristic al multor bacterii şi fungi, examenul frotiului din sedimentul L.C.R. permite o orientare importantă către diagnosticul etiologic, uneori chiar de specie microbiană (53). Astfel:

— *Neisseria meningitidis* (meningococ) apare ca diplococi ovali, gramnegativi, situaţi majoritatea intracelular (fig. 8);

— *Haemophilus influenzae* (coloraţie prelungită cu fuxină) este un bacil gramnegativ şi filamentos, în faza acută intracelular, mai tîrziu liber, uneori în mici grupuri pleomorfe (fig. 9);

— *Diplococus pneumoniae* (pneumococ) apare sub formă de diplococi grampozitivi, de obicei intracelulari, uneori în mici lanţuri, totdeauna încapsulaţi (fig. 10 şi 11);

— *Escherichia coli* (colibacil) apare ca bacili gramnegativi, rareori intracelular;

— *Klebsiella pneumoniae* se diferenţiază de ceilalţi bacili gramnegativi prin capsula impresionant de mare;

— *Bacillus anthracis* (bacteridia cărbunoasă) apare ca bacili grampozitivi, foarte mari, groşi, cu capetele tăiate, sporulaţi;

— *Streptococcus*; diferitele specii din acest gen apar sub forma de coci grampozitivi, aşezaţi în lanţuri, fără capsulă (fig. 12);

Scanned with OKEN Scanner

— *Staphilococcus* apare sub formă de coci grampozitivi, aşezaţi în grămezi (fig. 13);

— *Neisseria gonorrhoeae* (gonococ) apare sub formă de diplococi gramnegativi, care burează celulele.

Fig. 8. — Neisseria meningitidis. Coloraţie Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

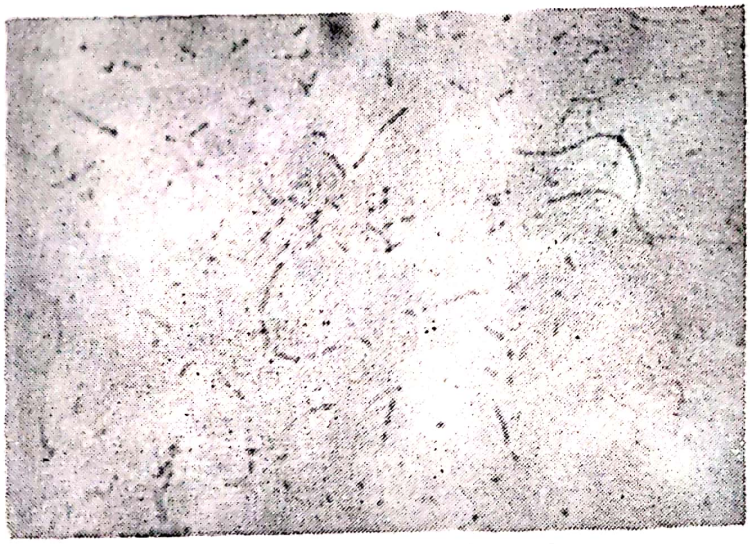


Fig. 9. — Haemophilus influenzae. Coloraţie Gram. Frotiu din cultură (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson. M. D.).

Coloraţia fluorescentă a frotiului din sedimentul L.C.R. cu acridin-oranj colorează nucleul celulelor în verde, citoplasma în roz-oranj şi microorganismele în roşu-oranj strălucitor, contrastînd cu globulele roşii care nu sînt fluorescente. Metoda nu permite identificarea morfologică, dar confirmă existenţa unui agent infecţios în L.C.R., ceea ce mai ales în L.C.R. hemoragice este greu de obţinut prin coloraţiile obişnuite (24, 53).

Examenul direct prin imunofluorescenţă (20) permite, într-o a doua etapă, identificarea rapidă antigenică a bacteriilor existente. Utilizarea

Scanned with OKEN Scanner

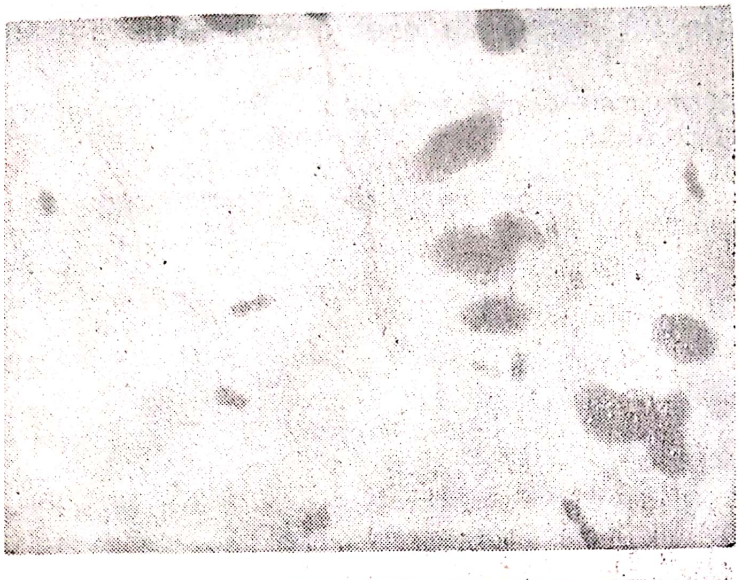
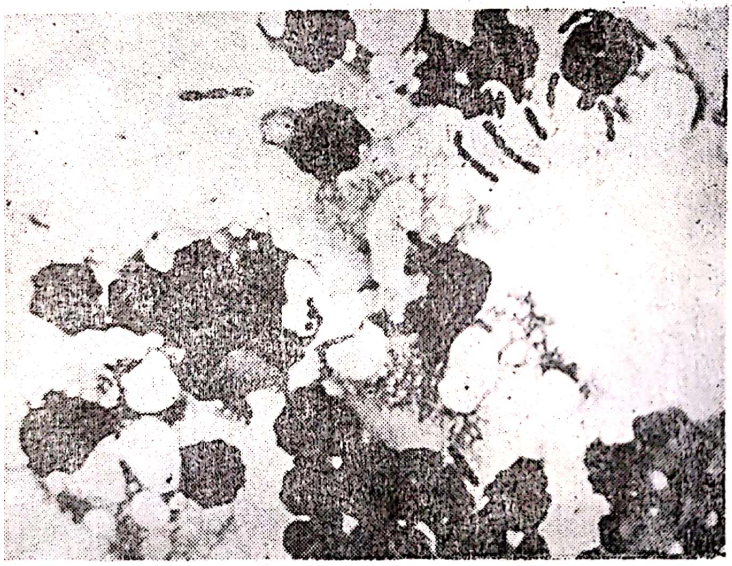


Fig. 10 și 11. — Diplococcus pneumoniae. Coloraţie Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).



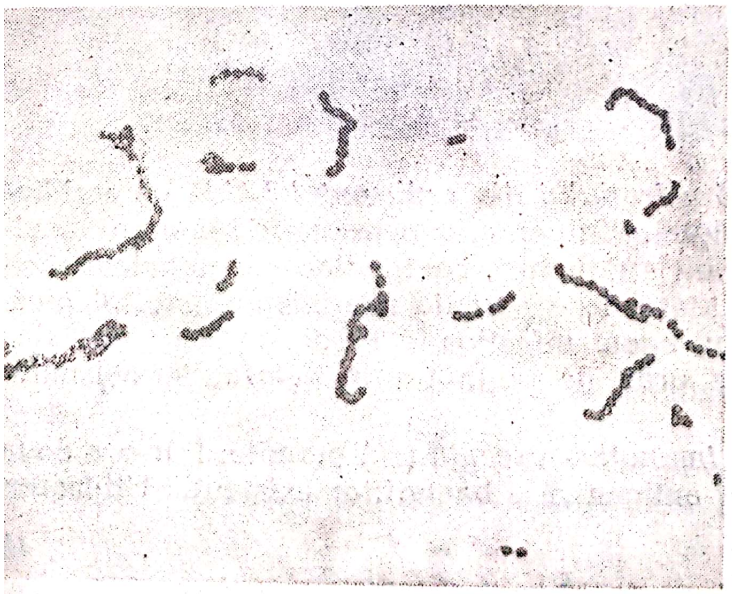


Fig. 12. — Streptococcus. Coloraţie Gram. Frotiu din cultură (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

Scanned with OKEN Scanner

metodei este încă limitată la noi din lipsa conjugatelor imunofluorescente.

Inocularea la animal a sedimentului din L.C.R. centrifugat este o metodă complementară pentru izolarea unor bacterii și fungi. Inocularea concomitentă intraperitoneal la cîte 2—3 cobai (cîte 1 ml) și șoareci

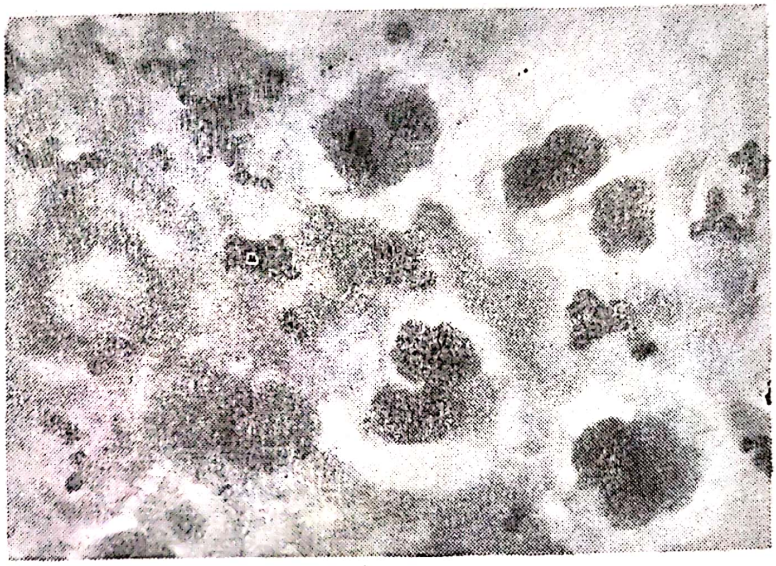


Fig. 13. — Staphilococcus aureus. Coloraţie Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

Fig. 14. — Acinetobacter. Forme cocoide, cocobacilare și bacilare. Electronografie (Instit. Cantacuzino, Colecţia dr. Rusu V.).

(cîte 0,5 ml) lărgește considerabil posibilităţile de izolare a germenilor și de diagnostic etiologic al meningitei. În multe cazuri (pneumococ, bacteridia cărbunoasă, H. influenzae), peritoneul este o cale mai sensibilă pentru izolare decît mediile artificiale, mai ales cînd L.C.R. s-a recoltat tardiv. Multe meningite cu bacterii rare au fost diagnosticate datorită folosirii animalelor *(P. pestis, Cephalosporium).*

Pentru tuberculoză și leptospiroză se recomandă inocularea intraperitoneală cu cîte 4—5 ml de L.C.R. la minimum 2 cobai albi.

Scanned with OKEN Scanner

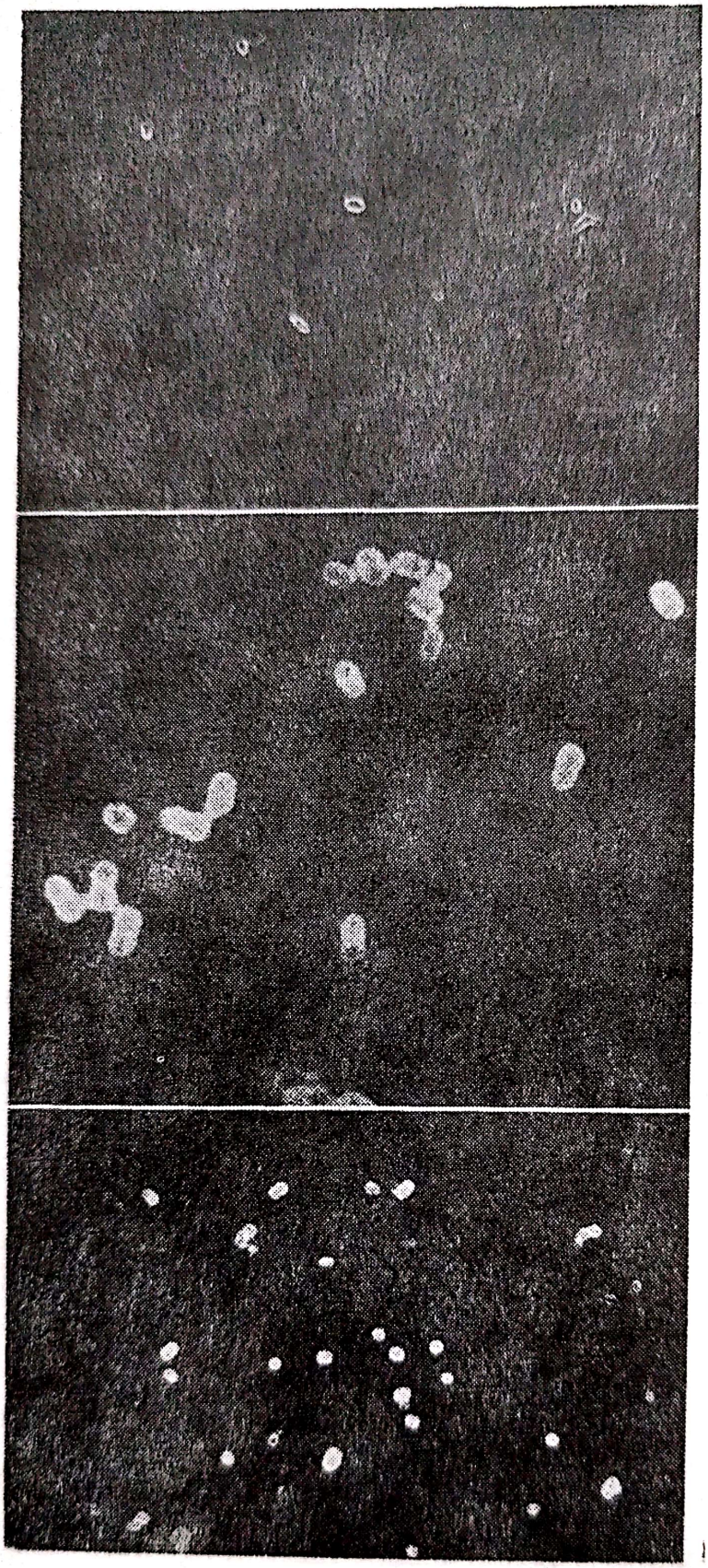


Fig. 15. — A. — Haemophilus influenzae. Imunofluorescență, frotiuri din sediment de L.C.R. (×1 250). *B — Diplococcus pneumoniae,* tip 22. Imunofluorescență, frotiuri din sediment de L.C.R. (×3 560). *C — Neisseria meningitidis,* grup C. Imunofluorescență frotiuri din sediment de L.C.R. (×1 250). (Biegeleisen și colab. — The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1965, 6).

Scanned with OKEN Scanner

Din cercetările noastre pe 737 de cazuri de meningite purulente (157), rezultă că diagnosticul etiologic a putut fi stabilit în 433 de cazuri (58,7%) pe următoarele date:

— în 119 cazuri (27,3%) numai prin cultură;

— în 152 cazuri (35,3%) și prin culturi și prin frotiuri;

— în 163 de cazuri (37,4%) numai prin cercetarea frotiului, diagnostic prezumtiv (tabelul V).

Deci germenul a reușit să fie cultivat numai în 271 de cazuri (62,6%), iar în 162 de cazuri (37,4%) diagnosticul a fost stabilit numai prin frotiu sprijinit și de culturi din alte produse patologice.

TABELUL V

Frecvența diagnosticului etiologic în meningitele purulente prin frotiu din sedimentul L.C.R. și prin culturi din L.C.R.

Agentul etiologic	*Prezența numai pe frotiu*	*Izolare numai prin culturi*	*Prezența pe frotiu + Izolare prin culturi*	*Total*
Meningococ	84	65	40	189
Neisseria flava	—	—	1	1
Pneumococ	51	26	54	131
Streptococ	—	—	7	7
Enterococ	—	1	1	2
Stafilococ	2	3	15	20
H. influenzae	17*	9	11	37
Kl. pneumoniae	4*	3	3	10
Enterobacter	—	5	1	6
Colibacil	3**	3	5	11
Salmonella	—	—	9	9
Proteus	—	2	1	3
Acinetobacter	1**	—	3	4
Piocianic	—	2	1	3
Total:	162	119	152	433

* Germenul a fost izolat și prin hemocultură sau prin culturi efectuate la necropsie
** Germenul a fost izolat și prin culturi efectuate la necropsie

Ceea ce face ca încă să persiste un procent atît de important de meningite purulente cu etiologie neidentificată, este în primul rînd începerea tratamentului cu antibiotice la domiciliu sau în alt spital, pentru o altă infecție (pulmonară, otică sau digestivă intercurentă), care de fapt constituie poate focarul primitiv de infecție pentru meninge. Aplicarea tratamentului cu antibiotice în aceste condiții, de obicei insuficient, determină ca fenomenele clinice să fie mai puțin evidente, ca diagnosticul clinic să fie pus mai tîrziu și ca diagnosticul etiologic să nu mai poată fi stabilit. Antibioticele, chiar în cantitate moderată sau mică, pătrund în canalul subarahnoidian, diminuă numărul de germeni, fac ca infecția meningelui să evolueze subacut, iar germenii nu mai pot fi observați

Scanned with OKEN Scanner

pe frotiu și nici izolați prin culturi. Aceasta se întîmplă, de obicei, cu germenii mai sensibili la antibiotice, ca : meningococul, pneumococul, H. influenzae etc. În privința germenilor mai rezistenți la antibiotice (ca: salmonele, proteu, piocianic, colibacil, stafilococ etc.), aceștia nu dispar atît de ușor sub acțiunea antibioticelor, persistă mai îndelungat în L.C.R. și, de obicei, pot fi izolați prin culturi și observați pe frotiurile din L.C.R.

Un alt factor care poate interveni negativ în diagnosticul bacteriologic, este efectuarea în condiții necorespunzătoare a transportului L.C.R. sau a mediilor însămînțate cu L.C.R. în laborator. Este cunoscută rezistența slabă la condiții de temperatură neprielnice a unor germeni care determină frecvent meningite. În unele cazuri, germenii nu se dezvoltă pe culturile L.C.R., nu pentru că ar fi dispărut din L.C.R., dar pentru că pierd capacitatea de a se dezvolta într-un mediu de cultură.

Este în general admis că diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit numai prin examinarea frotiului din sedimentul L.C.R., chiar și pentru anumiți germeni, care morfologic se prezintă caracteristic și nu lasă nici un dubiu (meningococ, pneumococ și stafilococ). În aceste cazuri, diagnosticul etiologic respectiv este foarte probabil, coroborînd prezența germenilor pe frotiu cu fenomenele clinice prezentate, cu germenii cultivați din alte produse patologice, precum și prin evoluția și răspunsul la tratamentul cu antibiotice.

Examenul citologic al L.C.R.

Studiul citologic al L.C.R. este foarte important. *Numărul* de elemente (leucocite) în L.C.R variază foarte mult, de la cîteva zeci la cîteva zeci de mii. Tendința L.C.R de a coagula și a celulelor de a se grupa în mase compacte descrește acuratețea numărătorii, cînd celulele sînt în număr prea mare. Unii autori sugerează recoltarea L.C.R. pe tuburi heparinizate, care ar anula această dificultate.

Într-o cercetare personală (157) pe 200 de cazuri de meningite purulente la copil, am constatat că numărul de elemente celulare inițial a variat foarte mult de la valori mici la valori foarte mari:

— un număr de pînă la 500 de elemente/mm³ s-a înregistrat în 38 de cazuri (19%);

— un număr de 500—2 000 de elemente/mm³ s-a înregistrat în 53 de cazuri (26,5%);

— un număr de 2 000—10 000 elemente/mm³ s-a înregistrat în 82 de cazuri (41%);

— peste 10 000 de elemente/mm³ s-au înregistrat în 26 de cazuri (13%);

— 1 caz (0,5%) a prezentat un L.C.R. hemoragic (tabelul VI).

Deci numărul de elemente inițial a variat foarte mult, fiind uneori puțin demonstrativ pentru o meningită purulentă. De menționat că 45,5% dintre meningite au avut inițial sub 2 000 de elemente/mm³ în L.C.R. Numărul mai mic de elemente în debutul unei meningite purulente se poate explica prin mai multe cauze. În primul rînd, poate fi o

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

Numărul de elemente în L.C.R., în funcție de etiologie, în meningitele purulente

Agent etiologic	Număr de elemente/mm³									Total
	Sub 500		500—2 000		2 000—10 000		Peste 10 000		L.C.R. hemoragic Decedați	
	Vindecați	Decedați	Vindecați	Decedați	Vindecați	Decedați	Vindecați	Decedați		
Meningococ	3	1	8	1	21	3	10	1	—	48
Pneumococ	3	3	5	6	11	6	1	2	—	37
Enterococ	—	—	1	—	1	—	—	—	—	2
Stafilococ	—	1	1	1	1	—	—	—	1	5
H. influenzae	—	—	2	1	2	3	1	1	—	10
Kl. pneumoniae	—	2	1	—	1	1	—	—	—	5
Enterobacter	—	3	1	—	1	1	—	—	—	6
Colibacil	—	2	—	1	1	4	—	3	—	11
Salmonele	—	1	—	1	1	—	1	—	—	4
Proteus	1	—	1	—	—	1	—	—	—	3
Acinetobacter	1	1	—	—	—	—	—	—	—	2
Piocianic	—	1	—	—	—	—	—	1	—	2
Etiologie neprecizată	10	5	20	2	19	4	3	2	—	65
Total:	18	20	40	13	59	23	16	10	1	200

meningită într-un stadiu foarte precoce, astfel încît nu a fost timpul necesar creşterii numărului de celule, la valoarea obişnuită din meningitele purulente. În al doilea rînd, se poate datora lipsei de reactivitate a organismului, ceea ce se corectează după introducerea antibioticelor, cînd rezistenţa organismului creşte şi numărul de elemente din L.C.R. poate creşte.

Numărul destul de mic de elemente ar putea îngreuia diagnosticul etiologic, mai ales că s-au descris meningite de altă etiologie decît bacteriană (virală) cu un număr destul de mare de elemente. În acest caz, formula leucocitară a L.C.R. poate pleda pentru una din etiologii. Singur, numărul de elemente din L.C.R. nu ar putea asigura diagnosticul de etiologie bacteriană sau virală. Cunoaşterea formulei leucocitare şi a elementelor biochimice în L.C.R., cînd cultura este negativă, pot fi sprijin substanţial în diagnosticul etiologic.

Meningitele bacteriene de diverse etiologii nu au prezentat deosebiri esenţiale în ceea ce priveşte numărul de elemente în L.C.R., fiecare etiologie avînd şi cazuri cu mai puţine celule pe mm^3.

Cunoaşterea şi urmărirea evoluţiei formulei celulare a L.C.R. prezintă o mare importanţă din punct de vedere diagnostic.

Cu metodele clasice de apreciere cantitativă şi calitativă a sedimentului, obţinut prin centrifugare, se poate studia constelaţia citologică a L.C.R. şi se pot obţine rezultate foarte utile practicii.

Citologiei L.C.R. i s-au creat noi perspective prin folosirea sedimentării în cameră (Sayk), tehnica miliporului, utilizarea microscopiei cu contact de fază şi tehnica fluorescenţei (21). Datorită acestor noi metode, s-au putut efectua cercetări cu privire la originea celulelor din L.C.R., structura chimică a celulelor, ca şi la procesele de diferenţiere celulară care au loc în evoluţia bolilor infecţioase ale meningelor.

Cu aceste noi metode, s-au putut stabili meningogramele mai des întîlnite în meningite. Astfel, s-au descris:

a) meningograma de tip exsudativ, caracteristică meningitelor bacteriene, cu apariţia polinuclearelor neutrofile, aproape în exclusivitate pentru stadiul iniţial. După 24—48 de ore apar leucofagele. Apariţia şi caracterul preponderent al celulelor mezenchimale caracterizează stadiul reparator;

b) meningograma de reacţie cu celule autohtone, întîlnită în meningitele cu L.C.R. clar şi caracterizată prin preponderenţa limfomonocitelor.

În evoluţia procesului citologic în L.C.R., meningita parcurge în mod obişnuit 3 faze: faza inflamatoare acută, faza proliferativă, faza reparatoare.

Este cunoscut că în meningitele bacteriene acute se constată un număr variat de elemente în L.C.R., toate fiind polinucleare şi multe dintre ele sau toate fiind alterate. În cursul tratamentului cu antibiotice, la meningitele cu evoluţie bună, paralel cu scăderea numărului global de elemente, creşte proporţia de mononucleare pînă la 100 %, paralel scăzînd proporţia de polinucleare.

Scanned with OKEN Scanner

Silvia Bruckner şi colab. (29) au arătat că cercetarea evoluţiei formulei L.C.R. pare a da date mai importante, decît studiul numărului global de elemente atît în aprecierea etiologiei, cît şi în a eficienţei tratamentului cu antibiotice. Rapiditatea scăderii numărului global de elemente este în funcţie de numărul lor iniţial, în timp ce evoluţia formulei celulare este în funcţie de etiologie şi de răspunsul la antibioticoterapie. Momentul apariţiei mononuclearelor, ca şi cel al dispariţiei polinuclearelor din L.C.R. sînt diferite, în raport cu germenul care determină meningita.

În meningita meningococică tratată, scăderea numărului global de elemente şi înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare se face la scurt timp după instituirea tratamentului. După 48 de ore de tratament, în afară de scăderea numărului global de elemente, apare un număr important de mononucleare (pînă la 50 %). După 3 zile de tratament, mononuclearele pot atinge 100 %. În meningita stafilococică, scăderea numărului global de elemente, ca şi inversiunea formulei leucocitare, se face într-un ritm mai lent şi mai variat. După 8—10 zile de tratament, persistă încă o proporţie limitată de polinucleare (25—45 %). În meningita cu H. influenzae, inversiunea formulei leucocitare, cu predominanţa mononuclearelor, apare în general către a 5-a zi de tratament.

Meningitele purulente, în special cele meningococice şi pneumococice, unde apariţia unui procent ridicat de mononucleare se face la un număr relativ mare de elemente, pot determina (mai ales în cazurile tratate anterior spitalizării) unele dificultăţi de diagnostic cu meningitele de etiologie virală. Datorită metodelor de izolare şi de identificare a virusurilor, s-au descris în ultimul timp meningite de etiologie virală, determinate de virusurile poliomielitice, de virusurile Coxsackie şi mai ales de virusurile ECHO, cu un număr global ridicat de elemente (pînă la 2 000—3 000/mm^3), cu predominanţa iniţială a polinuclearelor, care sînt înlocuite foarte repede de mononucleare. Acest fapt face ca, pe de o parte, meningitele purulente paucibacteriene sau cu un număr relativ de elemente, apărute în cursul epidemiilor de poliomielită, să poată fi interpretate ca meningite virale şi să nu fie tratate de la început, iar, pe de altă parte, meningitele virale să poată fi interpretate ca meningite bacteriene şi tratate cu antibiotice şi neizolate la timp.

Cercetarea clinică atentă, asociată cu urmărirea numărului de elemente şi a formulei celulare în L.C.R., ca şi a aspectului polinuclearelor (alterate în meningitele purulente şi intacte în cele de etiologie virală), pot orienta corect diagnosticul, tratamentul şi pot determina izolarea la timp a bolnavului (29).

După Silvia Bruckner şi colab. (29), studiul paralel al formulei celulare cu acel al numărului total de elemente în L.C.R. prezintă importanţă şi mai mare în meningitele cu germeni neidentificaţi, care reprezintă o proporţie mare din totalul meningitelor; cercetarea evoluţiei

Scanned with OKEN Scanner

formulei celulare în aceste cazuri poate da indicaţii preţioase de diagnostic şi în interpretarea eficacităţii tratamentului aplicat.

Cunoaşterea evoluţiei formulei leucocitare a L.C.R. ajută şi la diferenţierea meningitelor purulente la care tratamentul s-a început (modificate de antibiotice) de unele meningite virale în care pot să apară, mai ales de la început, un procent de polinucleare intacte, care sînt însă repede înlocuite cu mononucleare.

Într-o cercetare personală (157) pe 173 de cazuri, studiul formulei leucocitare a evidenţiat că iniţial proporţia de polinucleare în L.C.R. a avut următoarele valori în meningitele purulente:

	Număr de cazuri	Procent
Polinucleare 100%	25	14,4
Polinucleare 75—99 %	103	59,5
Polinucleare 50—74 %	30	17,3
Polinucleare sub 50%	15	8,8

Deci în 73,9 % din cazuri formula leucocitară a arătat o predominare netă a polinuclearelor (peste 75 %). În alte 17,3% de cazuri, proporţia de polinucleare a variat între 50 şi 75 % şi numai în 8,8 % din cazuri această proporţie se situa sub 50 % (tabelul VII).

În imensa majoritate a cazurilor (91,2 %) a existat o proporţie mare de polinucleare (peste 50 %), ceea ce întăreşte ideea că în debutul meningitelor purulente, formula leucocitară a L.C.R. cu proporţie crescută de polinucleare este caracteristică şi constituie un sprijin mare pentru diagnosticul etiologic. Această proporţie mare de polinucleare a fost prezentă chiar la un număr mic de leucocite şi în acest caz studiul citologic a fost de o şi mai mare utilitate în stabilirea diagnosticului etiologic.

De fapt, dificultatea diagnosticului etiologic în cadrul studiului L.C.R. apare în 2 situaţii:

— cînd L.C.R. conţine un număr mic de elemente, avînd aspectul aproape clar (în stadiul precoce al meningitelor purulente), apare necesitatea de diagnostic diferenţial cu meningita tuberculoasă sau cu meningita virală. În acest caz, prezenţa polinuclearelor alterate în majoritate, ajută la diferenţierea dintre meningita purulentă, pe de o parte, şi meningita tuberculoasă (predomină limfocitele: 70—80 %) şi meningita virală (predomină limfocitele polimorfe), pe de altă parte. S-au descris şi meningite virale cu polinucleare în număr mare în L.C.R., la început, care sînt însă rapid înlocuite de limfomononucleare;

— cînd L.C.R. conţine un număr mare de elemente (mii de elemente/mm^3) apare necesitatea diagnosticului diferenţial cu meningite de etiologie virală, recent descrise, provocate de enterovirusuri (Coxsackie şi mai ales ECHO), în care se poate observa uneori un număr foarte ridicat de elemente (pînă la 2 000—3 000/mm^3), cu predominanţă iniţială de polinucleare, care sînt însă repede înlocuite de mononucleare. Spre deosebire de aceste meningite, în L.C.R. al meningitelor purulente predomină polinuclearele alterate.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

Formula leucocitară în L.C.R. în meningite purulente inițial și sub influența tratamentului anterior cu antibiotice

Agent etiologic	*Nr. de cazuri*	*Formula celulară în L.C.R. fără tratament anterior*				*Formula celulară în L.C.R. cu tratament anterior*			
		Polinucleare sub 50%	*Polinucleare 50—74%*	*Polinucleare 75—99%*	*Polinucleare 100%*	*Polinucleare sub 50%*	*Polinucleare 50—74%*	*Polinucleare 75—99%*	*Polinucleare 100%*
Meningococ	43	—	2	27	8	—	1	4	1
Pneumococ	32	2	3	16	3	—	4	4	—
Enterococ	2	—	—	1	—	—	—	1	—
Stafilococ	3	—	1	1	—	—	—	1	—
H. influenzae	10	—	1	3	2	—	1	2	1
Kl. pneumoniae	5	—	—	—	1	—	1	3	—
Enterobacter	4	1	—	2	—	1	—	—	—
Colibacil	6	—	1	1	1	1	—	1	1
Salmonele	2	—	—	—	—	—	—	2	—
Proteus	3	—	—	—	—	—	1	1	1
Acinetobacter	2	—	—	—	—	1	1	—	—
Piocianic	1	—	—	—	1	—	—	—	—
Necunoscut	60	2	5	24	4	7	8	9	1
Total:	173	5	13	75	20	10	17	28	5

Scanned with OKEN Scanner

După cum reiese dintr-o lucrare personală (157), numai 14,4 % din meningite au avut inițial 100 % polinucleare în L.C.R. La un număr destul de mare de meningite purulente, procentul de polinucleare este sub 100 %. Aceasta se datorește tratamentului cu antibiotice, care de foarte multe ori este început la domiciliu sau în altă unitate sanitară, pentru o afecțiune pulmonară, otică sau intestinală concomitentă. Tratamentul astfel început, chiar incomplet, poate avea o influență asupra formulei celulare, procentul de polinucleare scăzînd rapid. Astfel, se poate observa că în meningitele purulente, la care prima cercetare a L.C.R. s-a făcut după un tratament cu antibiotice început în afara spitalului, formula leucocitară a fost modificată de acest tratament. Astfel, formula leucocitară în L.C.R. în 113 cazuri fără tratament anterior cu antibiotice a prezentat aspectul următor:

— 95 de cazuri cu 75—100% polinucleare (84%);
— 13 cazuri cu 50—74% polinucleare (11,5%);
— 5 cazuri cu sub 50% polinucleare (4,4%).

În 60 de meningite, tratate anterior cu antibiotice, aspectul formulei leucocitare în L.C.R. a fost următorul:

— 35 cazuri cu 75—100% polinucleare (55%);
— 17 cazuri cu 50—74% polinucleare (28,5%);
— 10 cazuri cu sub 50% polinucleare (16,6%).

Proporția de meningite purulente cu polinucleare peste 75% este mult mai mare (84%) printre cazurile care nu au primit tratament anterior cu antibiotice și este mai redusă (55%) printre cele care au primit acest tratament. De asemenea, numărul meningitelor cu o proporție redusă de polinucleare în L.C.R. este mai mare printre cazurile care au primit tratament cu antibiotice. Astfel, numai 11,5% dintre meningitele care nu au primit tratament cu antibiotice au prezentat 50—74% polinucleare în L.C.R., în timp ce acest procent este de 28,3% la meningitele care au fost tratate cu antibiotice. Diferența este mai semnificativă pentru meningitele care au prezentat în L.C.R. sub 50% polinucleare: 4,4% dintre meningitele fără tratament cu antibiotice și 16,6% dintre cele care au primit tratament cu antibiotice.

Apare deci evident că un tratament cu antibiotice, început chiar cu puține ore înaintea examenului L.C.R., influențează formula celulară a L.C.R. În consecință, în aprecierea unei asemenea formule, se vor face investigațiile necesare pentru a se preciza dacă bolnavul a primit sau nu antibiotice. În cazul afirmativ, formula leucocitară poate fi modificată, în sensul scăderii procentului de polinucleare și apariției unui număr oarecare de mononucleare. În acest caz, diagnosticul de meningită purulentă bacteriană poate fi menținut, mai ales dacă o parte din polinucleare sînt alterate, adică prezintă nuclei fragmentați, vacuole în protoplasmă sau sînt dezagregate.

Cercetarea formulei celulare a L.C.R. pentru diagnosticul precoce al etiologiei unei meningite cu lichid tulbure este indispensabil. Pentru acest examen, L.C.R. trebuie centrifugat la 3 000—4 000 de tura-

Scanned with OKEN Scanner

ţii/min, timp de 20 de minute; şi din sedimentul obţinut, se fac frotiuri subţiri pe lame curate care sînt uscate imediat, apoi fixate şi colorate cu coloraţii bacteriologice şi citologice adecvate. Examinarea acestor frotiuri trebuie făcută cu atenţie de către persoane cu experienţă, care trebuie să aprecieze proporţia polinuclearelor şi a mononuclearelor, calitatea lor, precum şi prezenţa sau absenţa germenilor. De foarte multe ori, examenul corect al formulei celulare a L.C.R. poate aduce date preţioase în orientarea către o meningită bacteriană, virală sau tuberculoasă, deoarece într-o proporţie destul de mare de cazuri, examenul bacteriologic nu aduce precizările necesare.

Studiul biochimic al L.C.R.

Observaţiile din ultimii ani acordă din ce în ce o mai mare importanţă datelor biochimice din L.C.R. pentru orientarea diagnosticului etiologic al meningitelor acute (8, 24, 66, 67, 159, 168).

Faţă de valorile din sînge, pH-ul L.C.R. la normali este cu 0—1 unitate mai mic, bicarbonatul din L.C.R. cu 0,5 mEq/litru mai mic, iar pCO_2 din L.C.R. este mai mare cu aproximativ 9 mm (Severinghaus). Aceste diferenţe au fost atribuite difuziunii rapide a CO_2, în comparaţie cu procentul mai lent al echilibrării ionice. Caracteristicele pH-ului L.C.R. spinal, suboccipital şi ventricular pot să nu fie asemănătoare, valorile din L.C.R. spinal fiind mult mai utile decît cele din L.C.R. suboccipital sau ventricular.

Studiindu-se pH-ul, presiunile gazoase (pO_2 şi pCO_2), CO_2 total şi bicarbonaţii, echilibrul hidroelectrolitic, osmolaritatea şi glicorahia în L.C.R., comparativ cu cele din sînge s-a putut observa că în meningitele acute se produc importante modificări biochimice. Astfel, pO_2 (de un interes diagnostic precis) este normală în meningita virală şi este foarte scăzută în meningita tuberculoasă. În perioada iniţială a meningitelor purulente, s-a descris în L.C.R. existenţa unei acidoze metabolice cu creşterea titrului de acid lactic (fără modificarea acidului lactic din sînge); aceasta se întovărăşeşte de o diminuare a cantităţii de bicarbonaţi cu scăderea pH-ului, scăderea pO_2 şi scăderea titrului glucozei în L.C.R.

Pentru a elucida modificările biochimice care apar în L.C.R. în meningitele purulente cu lichid clar şi măsura în care ele pot ajuta în diagnostic, am cercetat echilibrul acidobazic, glucoza, albumina, Na, K, Cl, acidul lactic, acidul piruvic, acidul ascorbic atît în sînge, cît şi în L.C.R. în 40 de cazuri de meningite acute (346) (pentru valorile normale vezi tabelul VIII).

În cazurile studiate, prima recoltare de sînge şi de L.C.R. şi deci primele determinări biochimice au fost făcute imediat după internare, pentru a surprinde, pe cît posibil, modificările biochimice şi pe parcursul tratamentului şi după vindecarea clinică, spre a putea cunoaşte în ce măsură se reflectă în structura biochimică evoluţia spre vindecare sau spre agravare a meningitei.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VIII

Valorile biochimice normale în sînge şi în L.C.R.

	Sînge	*L.C.R.*
Glucoză	90—120 mg%	45—80 mg%
Albumină	4,5—5,8 g%	16—38 mg%
pH	7,39—7,41	7,29—7,33
Exces baze	+2	+2
pCO_2 (mm Hg)	33—37	46—50
Na (mEq/l)	139—145	117—143
K (mEq/l)	4,6—5,1	2,81—4,5
Cl (mEq/l)	95—110	111—128
Acid lactic (mEq/l)	0,88—1,66	0,99—2,88
Acid piruvic (mEq/l)	0,068—0,22	0,087—0,143
Acid ascorbic	0,70 —1,20 mg%	1,5—3,60 mg%

Modificări biochimice în L.C.R. şi valorile lor în diagnosticul etiologic al meningitelor (157)

Echilibrul acidobazic al L.C.R. În ultimii ani, diverşi autori au prezentat date variate asupra echilibrului acidobazic al L.C.R. Toate lucrările au concordat în aprecierea că L.C.R. este în mod normal mai acid decît plasma, conţinînd mai mult CO_2, concentraţia în bicarbonat fiind uşor inferioară celei din plasmă (66, 67, 168).

În studiul amintit mai sus (346), am constatat că atît în meningita purulentă, cît şi în meningita tuberculoasă există o acidoză în L.C.R., spre deosebire de meningitele de etiologie virală, care au prezentat valori normale ale echilibrului acidobazic. Această acidoză metabolică se datoreşte creşterii cantităţii de acid lactic şi de acid piruvic în L.C.R., ca urmare a consumului şi metabolismului glucozei de către agenţii infecţioşi etiologici ai meningitelor purulente şi meningitei tuberculoase, care prin dezvoltarea lor în L.C.R. produc aceste modificări biochimice.

Glicorahia. De regulă, fără excepţie, s-a constatat o scădere moderată sau foarte marcată a glicorahiei în meningitele purulente. Nici o meningită purulentă nu a avut glicorahia normală. De asemenea, meningitele tuberculoase au prezentat valori scăzute (30 mg %) sau foarte scăzute ale glicorahiei (sub 30 mg %). Nici o meningită tuberculoasă nu a prezentat o glicorahie normală. Meningitele virale au prezentat, în general, valori normale ale glicorahiei. În concluzie, glucoza în L.C.R. prezintă valori scăzute în meningitele purulente şi în cele tuberculoase, putînd fi deci un element util de orientare în diagnostic.

Acidul lactic în L.C.R. În meningitele purulente, s-au constatat, în mod constant, valori crescute ale acidului lactic în L.C.R. (3—6 mEq/l sau, cel mai des, 7—12 mEq/l). Nici o meningită purulentă nu a prezentat iniţial valori normale ale acidului lactic în L.C.R. De asemenea, toate meningitele tuberculoase studiate au prezentat acidul lactic crescut în L.C.R.

Scanned with OKEN Scanner

În meningitele virale, s-au constatat valori normale ale acidului lactic în L.C.R.

Acidul piruvic în L.C.R. Toate meningitele purulente au prezentat valori crescute (0,15—0,35 mEq/l) sau foarte crescute (0,36—0,50 mEq/l) ale acidului piruvic în L.C.R. Nici o meningită purulentă studiată nu a prezentat valori normale ale acidului piruvic în L.C.R. De asemenea, meningitele tuberculoase studiate au prezentat toate valori crescute ale acidului piruvic în L.C.R.

Meningitele virale au prezentat valori normale ale acidului piruvic în L.C.R.

•

Datele constatate în meningite de etiologii variate, în studiul L.C.R., arată modificări constante în valoarea glucozei, a acidului lactic și a acidului piruvic în meningitele purulente bacteriene și lipsa acestor modificări în meningitele virale.

Scăderea glucozei și creșterea acidului lactic și a acidului piruvic în L.C.R. sînt rezultatul metabolismului bacterian, care în procesul de dezvoltare necesită glucoză; din metabolismul acestei glucoze rezultă acid lactic și acid piruvic. În meningitele purulente cu bacterii piogene, acidul lactic în L.C.R. este în majoritatea cazurilor foarte crescut, deoarece bacteriile prezintă o dezvoltare mult mai rapidă și un metabolism mult mai rapid. În meningita tuberculoasă, acidul lactic în L.C.R. este crescut, dar la valori ceva mai mici, deoarece dezvoltarea ca și metabolismul bacilului Koch sînt mai lente.

Lipsa acestor modificări în meningitele de etiologie virală arată lipsa dezvoltării virusurilor în L.C.R., astfel încît glucoza din L.C.R. nu se consumă, rămînînd la valori normale și deci nu se mai formează acid lactic și acid piruvic.

Avînd în vedere aceste constatări, se poate afirma că studiul paralel al glucozei, al acidului lactic și al acidului piruvic în L.C.R., poate fi de o mare utilitate în precizarea diagnosticului etiologic în perioada inițială a meningitelor și aceasta mai ales în 3 eventualități:

— în faza inițială a meningitelor purulente, cînd în L.C.R. numărul de elemente este mic și cînd aspectul citobacteriologic nu este caracteristic;

— în meningitele virale cu număr mare de elemente în L.C.R., cînd în faza inițială există un procent mare de polinucleare și cînd apare astfel necesitatea unui diagnostic diferențial cu meningita purulentă;

— în meningita tuberculoasă, la început, cînd aspectul citologic și bacteriologic nu reușesc să o deosebească de o meningită virală.

Clorurahia. Aproape 2/3 din cazurile de meningită purulentă au prezentat valori scăzute ale clorurorahiei (100—116 mEq/l); restul de 1/3 au prezentat valori normale. Meningitele tuberculoase au prezentat toate valori scăzute sau foarte scăzute (sub 100 mEq/l) ale clorurahiei. Meningitele virale au prezentat valori normale ale clorurahiei (un singur caz cu clorurahia ușor scăzută).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul clorurahiei apare deci mult mai puțin interesant pentru diagnosticul etiologic al meningitelor acute: deoarece este influențat, pe de o parte, de osmolaritatea plasmatică (îndeosebi de natremie) și, pe de altă parte, de importanța remanierii coloanei anionice, datorită creșterii titrului de lactați. Interpretarea în acest caz devine complexă și dificilă și ca atare, valoarea în diagnostic este și ea limitată la diagnosticul diferențial între meningita tuberculoasă, unde clorurahia este constant scăzută, și meningita virală, unde în majoritatea cazurilor clorurahia este normală.

Albuminorahia. În meningitele purulente s-a constatat o albuminorahie constant crescută, pînă la 100 mg %, iar uneori foarte crescută (peste 100 mg %). În meningitele tuberculoase, de asemenea, s-au constatat constant valori crescute sau foarte crescute ale albuminorahiei. În meningitele virale, albuminorahia a prezentat, de asemenea, valori ușor crescute (sub 100 mg %), valoarea revenind rapid la normal.

Valoarea albuminorahiei pentru diagnosticul precoce este limitată de faptul că ea este crescută în toate meningitele, indiferent de etiologie, ceea ce face ca acest test să fie util numai în meningita tuberculoasă, care de obicei prezintă valori mai ridicate, diferențiind-o de o meningită virală, unde albuminorahia este mai puțin și tranzitoriu crescută.

Acidul ascorbic în L.C.R. S-a constatat o constantă scădere (sub 1 mg %) a acidului ascorbic în L.C.R. în meningitele tuberculoase. În meningitele virale, acidul ascorbic a prezentat valori normale în L.C.R. Cercetarea acidului ascorbic are o valoare diagnostică, putînd diferenția meningitele purulente sau cele tuberculoase de meningitele virale.

Sodiul și potasiul în L.C.R. S-au constatat valori variate și necaracteristice în raport cu etiologia diverselor meningite.

*

Făcînd o sinteză a modificărilor biochimice în L.C.R., care pot ajuta în diagnosticul meningitelor, se poate afirma că ele au o importanță mare alături de datele citologice și bacteriologice.

În meningitele purulente ca și în meningitele tuberculoase se realizează în L.C.R. un tablou biochimic caracteristic: acidoză metabolică, scăderea pH-ului, scăderea glucozei, creșterea acidului lactic. Deoarece aceste modificări nu apar în meningitele virale, ele pot servi drept criterii de diagnostic etiologic precoce, ca și pentru diagnosticul diferențial între meningitele de etiologii variate.

Datele biochimice sînt întotdeauna utile în stabilirea etiologiei, chiar și atunci cînd există date citologice și bacteriologice concludente, în acest caz ele întărind diagnosticul. Datele biochimice sînt însă indispensabile, atunci cînd examenul citobacteriologic nu dă rezultate concludente, fie că este o meningită purulentă la debut, cu tablou citologic încă neprecizat, fie că este o meningită virală cu un

Scanned with OKEN Scanner

număr mare de elemente; în aceste cazuri, determinările biochimice sînt de foarte mare utilitate. În aceste cazuri, în afară de dozarea glicorahiei şi a albuminorahiei, este bine să se determine în L.C.R. şi acidul lactic, acidul piruvic şi acidul ascorbic, care în coroborare cu datele clinice şi cu celelalte examene de laborator aduc date foarte utile în stabilirea diagnosticului etiologic.

*

Proteinorahia. Determinarea proteinelor în L.C.R. a făcut progrese importante în ultimul timp (168). Astfel, în afară de dozarea cantitativă, s-au adăugat electroforeza şi imunoelectroforeza proteinelor din L.C.R. În L.C.R. normal s-au putut demonstra 14—17 fracţiuni imunoelectroforetice; în cazurile patologice numărul acestora poate creşte pînă la 36. Meningitele de natură infecţioasă prezintă două tipuri caracteristice imunoelectroforetice: tipul transsudativ şi tipul gammaglobulinic.

Interpretarea acestor date calitative trebuie făcută paralel cu electroforeza proteinelor din ser, deoarece profilul seric are repercusiuni asupra proteinogramei din L.C.R., în caz de paraproteinemie sau disproteinemie de origine hepatică. În unele afecţiuni, pot coexista profiluri proteice diverse. În meningite, se constată proteinograme mixte de tip transsudativ şi gammaglobulinic.

Aspectele electroforetice şi imunoelectroforetice nu sînt patognomonice pentru o anumită etiologie a meningitei, rămînînd o metodă de cercetare a dinamicii procesului de apărare umorală şi a modificărilor distructive sau reparatoare.

Enzime în L.C.R. S-au cercetat: tripsina, fosfataza, amilaza, esteraza, transaminaza, aldolaza. Prezenţa acestor enzime nu este specifică unui anumit tip de meningită, iar valoarea acestor determinări este nesemnificativă.

Studiul imunologic al L.C.R. Imunorahidiagnosticul

Prezenţa anticorpilor în L.C.R. poate ajuta diagnosticul etiologic al unor boli infecţioase. În afară de microorganisme, antigene, produşi de metabolism, în L.C.R. pot fi prezente şi imunoglobuline. Problema prezenţei anticorpilor în L.C.R. a preocupat de multă vreme pe imunologi (52).

Aceşti anticorpi în L.C.R. ar proveni prin traversarea barierei hematolichidiene (Freund), deoarece apariţia unor cantităţi mari de anticorpi în ser este urmată de apariţia lor în cantităţi reduse şi în L.C.R. Totuşi, în lumina cunoştinţelor actuale, o geneză locală de anticorpi, chiar în absenţa stimulului local, pare o ipoteză mai aproape de adevăr, deoarece nimic nu infirmă continuitatea în organism a sistemului reticuloendotelial. Un stimul antigenic în oricare regiune a organismului trebuie să intereseze, într-o oarecare măsură, întreg sistemul imunoformator, diferenţele mari de titru în L.C.R. în raport cu titrul

Scanned with OKEN Scanner

seric depinzînd de importanţa numerică a celulelor competente existente la acest nivel.

Această teză este susţinută atît de experienţele care demonstrează că inocularea intrarahidiană de antigen este urmată de formarea locală de anticorpi şi de apariţia concomitentă a acestora în ser, cît şi de cercetările actuale, care demonstrează existenţa gammaglobulinelor în L.C.R. (Kabat).

Altă problemă este legată de prezenţa anticorpilor în L.C.R. în atingerile inflamatoare ale meningelor. Kabat, Laterre, Schmidt răspund afirmativ la această întrebare, ceea ce coincide cu studiile moderne bazate pe tehnici de imunochimie, care arată creşterea netă locală a gammaglobulinelor în infecţiile meningelor.

Existenţa potenţialului imunoformator local este astăzi o noţiune clasică. Justificarea cît mai largă a originii anticorpilor în L.C.R. este necesară pentru a demonstra valoarea deosebită diagnostică a acestora. Necesitatea existenţei unui stimul local pentru apariţia lor în cantităţi decelabile argumentează puritatea răspunsului imunologic local, deci specificitatea şi valoarea considerabilă a reacţiilor pozitive, chiar la titruri scăzute. De altfel, Riser arată că în neurosifilis reacţia Bordet-Wassermann în L.C.R. este mai categorică decît aceea din ser şi acelaşi lucru pentru meningoencefalita melitococică. Imunorahidiagnosticul, folosit de mult timp în diagnosticul sifilisului nervos cu antigene lipidice sau treponemice şi prin teste de imobilizare specifică a treponemelor, şi-a găsit aplicaţii şi în alte infecţii. Un titru chiar redus al aglutininelor în L.C.R. confirmă diagnosticul de atingere meningiană în meningita leptospirozică. Imunorahidiagnosticul în neurobruceloză este mai frecvent pozitiv decît serodiagnosticul. Cik recomandă reacţia de fixare a complementului în L.C.R. ca metodă de diagnostic rapid în meningita tuberculoasă la adult, aducînd probe pentru specificitatea reacţiei.

Seifert a arătat valoarea diagnostică a titrurilor ASLO în L.C.R.

Decelarea antigenelor bacteriene solubile în L.C.R. se poate face prin reacţii de precipitare, hemaglutinare sau hemaglutinoinhibare (53). Precipitarea se practică cu L.C.R. limpede şi bine centrifugat, la meningite care au depăşit faza acută, infecţii în care, consecutiv lizei microbiene examenul microscopic devine negativ, iar izolarea microbului tot mai dificilă.

În meningita cu meningococ se practică o reacţie de precipitare în inel (Vincent-Bellot); discul de precipitare apare în cîteva minute. Maegraith, examinînd 120 de L.C.R., a avut 116 reacţii pozitive, în timp ce din 180 de L.C.R. de control, numai 2 au dat un rezultat îndoielnic, restul fiind categoric negative.

Polizaharidul specific Pfeiffer poate fi demonstrat fie printr-o reacţie de precipitare (în inel, dublă difuzie în gel, turbiditate), fie prin testul de hemaglutinare a globulelor roşii de găină şi inhibarea specifică a hemaglutinării.

Scanned with OKEN Scanner

Decelarea antigenelor bacteriene solubile în L.C.R. constituie o metodă foarte utilă în meningitele bacteriene, asigurînd un diagnostic rapid.

Studiul altor produse patologice

Hemocultura şi diagnosticul etiologic al meningitei

Hemocultura poate da uneori date înşelătoare, fie pentru că bolnavul a primit antibiotice anterior, fie pentru că nu există o stare septicemică propriu-zisă. Unii autori au reuşit să identifice prin hemocultură germeni identici cu cei din L.C.R. în 50—75% din cazuri (153). Alţi autori au obţinut constant hemoculturi negative în meningitele purulente (54).

Dodge a obţinut hemoculturi pozitive în 56 % din cazuri în meningitele pneumococice, în 79 % — în meningitele cu H. influenzae, în 35 % — în meningitele cu meningococ şi în 29 % — în meningitele cu stafilococ hemolitic.

La 75 de meningite purulente cu germeni izolaţi şi identificaţi, noi am obţinut hemoculturi pozitive cu germeni identici cu cei izolaţi din L.C.R. în 22,6 % din cazuri (tabelul IX).

TABELUL IX

Pozitivitatea hemoculturii în cursul meningitelor purulente

Agent etiologic	*Număr de cazuri*	*Hemoculturi pozitive*
Meningococ	27	2
Pneumococ	21	2
Enterococ	1	—
Stafilococ	3	2
H. influenzae	5	3
Kl. pneumoniae	2	1
Enterobacter	3	1
Colibacil	6	2
Salmonele	3	3
Proteus	1	1
Acinetobacter	2	—
Piocianic	1	—
Total	75	17

În general se poate aprecia, că aproape la 1/4 din cazurile studiate, în hemocultură s-a dezvoltat acelaşi germen ca şi din L.C.R. Hemocultura poate aduce deci date destul de preţioase în diagnosticul etiologic al meningitelor purulente. Efectuarea hemoculturii cît mai devreme, pe cît posibil înaintea începerii tratamentului cu antibiotice,

Scanned with OKEN Scanner

eventual repetarea ei în aceeaşi zi sau în zilele următoare, măreşte posibilităţile de diagnostic etiologic.

Valoarea hemoculturii în diagnosticul meningitelor purulente variază în raport cu etiologia. Am constatat că în meningitele cu meningococ sau cu pneumococ proporţia de hemoculturi pozitive a fost mică. În schimb, hemoculturile au fost mult mai frecvent pozitive în cazul meningitelor cu bacili gramnegativi şi în meningitele stafilococice, unde procentul de hemoculturi pozitive se apropie de 1/2. Această diferenţă între meningitele meningococice şi pneumococice, pe de o parte, şi cele stafilococice şi cu bacili gramnegativi, pe de altă parte, este remarcabilă. Frecvenţa mult mai mare a izolării bacililor gramnegativi şi a stafilococului prin hemoculturi se datoreşte faptului că în meningitele cu această etiologie, localizarea meningiană apare în cursul unei septicemii constituite, care are şi alte localizări. În cazul meningitei meningococice şi pneumococice, bacteriemia este inconstantă şi foarte trecătoare şi, în plus, meningococii sînt foarte sensibili la antibioticele uzuale şi dispar repede din circulaţie, după începerea tratamentului.

Se impune deci efectuarea hemoculturii în sprijinul diagnosticului etiologic, această metodă putînd aduce precizări preţioase.

Concordanţa germenilor izolaţi din exsudatul nazo-faringian şi otic cu etiologia meningitei

Dodge arată importanţa variabilă şi dubioasă a culturilor din secreţiile nazofaringiene şi otice în sprijinul diagnosticului etiologic al meningitelor purulente (52). Astfel, el izolează H. influenzae în 2 cazuri din 24 de cazuri de meningită pneumococică; în 4 cazuri de meningită cu H. influenzae obţine acelaşi germen din secreţiile faringiene sau otice şi streptococ hemolitic în alte 4 cazuri; în 29 de cazuri de meningită meningococică, izolează H. influenzae în 18 cazuri şi meningococ în 6 cazuri.

Noi am cercetat germenii cultivaţi din exsudatul faringian şi din secreţia otică, pentru a constata în ce măsură ei sînt aceiaşi cu cei izolaţi din L.C.R. şi ca atare măsura în care aceste determinări pot ajuta diagnosticul etiologic precoce.

În 72 de cazuri de meningite purulente cu germen izolat din L.C.R. şi identificat, s-au efectuat culturi din exsudatul faringian sau otic.

Germenii cei mai frecvent izolaţi au fost următorii: (în ordinea descrescîndă a frecvenţei):

— stafilococ în 25 de cazuri (1 caz într-o meningită stafilococică şi 24 de cazuri în meningite cu altă etiologie);

— Kl. pneumoniae în 5 cazuri (2 cazuri în meningite cu Kl. pneumoniae şi 3 în meningite cu altă etiologie);

— piocianic în 5 cazuri (în meningite cu alte şi variate etiologii);

— neisserii saprofite (4 cazuri);

— streptococ hemolitic (3 cazuri în meningite cu alte etiologii);

— pneumococ în 3 cazuri (2 cazuri în meningite pneumococice);

Scanned with OKEN Scanner

— enterobacter în 2 cazuri (1 caz în meningită cu enterobacter);
— colibacil într-un caz (meningită cu H. influenzae);
— proteus într-un caz de meningită cu același germen;
— salmonelă într-un caz de meningită cu același germen.

TABELUL X

Concordanța germenilor izolați din exsudate nazofaringiene și otice cu etiologia meningitei

Agentul etiologic al meningitei	*Nr. de cazuri*	*Germeni izolați din nazofaringe și ureche*		
		Același germen ca în L.C.R. nr. cazuri	*Altă floră nr. cazuri*	*Felul germenului (nr. de cazuri)*
Meningococ	29	—	12	Stafilococ (8), pneumococ (1), streptococ (1) etc.
Pneumococ	21	2	12	Stafilococ (6), piocianic (2) etc.
Enterococ	1	—	—	—
Stafilococ	1	1	—	—
Streptococ	—	—	—	—
H. influenzae	4	—	4	Stafilococ (2), coli (1), piocianic (1)
Kl. pneumoniae	3	2	2	Stafilococ (2)
Enterobacter	2	1	2	Stafilococ (2)
Colibacil	5	—	5	Stafilococ (2) streptococ (1) etc.
Salmonele	2	1	2	Stafilococ (1), Klebsiella (1)
Proteus	3	1	1	Piocianic (1)
Acinetobacter	1	—	1	Stafilococ (1)
Piocianic	—	—	—	—
Total	72	8	41	Stafilococ (24), piocianic (5), Klebsiella (3), streptococ (3) etc.

Meningococul, enterococul, H. influenzae și acinetobacter nu au fost izolați niciodată din aceste exsudate.

Din cele arătate, se poate constata că în exsudatul nazofaringian și otic se poate izola o floră variată, care în general concordă destul de puțin cu etiologia meningitei.

În unele cazuri, flora constatată în aceste exsudate a concordat cu etiologia meningitei:
— pneumococ în 2 din 21 de cazuri;
— stafilococ în 1 din 1 caz;
— Kl. pneumoniae în 2 din 3 cazuri;
— enterobacter în 1 din 2 cazuri;
— salmonele în 1 din 2 cazuri;
— proteu în 1 din 3 cazuri.

Analiza germenilor izolați din exsudatul nazofaringian și otic, arată că a existat o concordanță cu agentul etiologic al meningitei izo-

Scanned with OKEN Scanner

lat din L.C.R., mai ales în cazul bacililor gramnegativi (5 culturi pozitive din 16 cazuri); mult mai mică a fost concordanța în cadrul celorlalți germeni (3 culturi pozitive din 52 de cazuri).

De asemenea, se mai poate constata că stafilococul a fost izolat din aceste exsudate în cazuri de meningite de foarte variate etiologii și că importanța etiologică ce trebuie să se acorde acestor culturi este destul de mică.

În concluzie, prezența germenilor în secrețiile faringiene și otice oferă puține elemente de orientare în diagnosticul etiologic al meningitelor purulente.

Leucograma și diagnosticul etiologic precoce

Am studiat numărul de leucocite și formula leucocitară la 115 cazuri de meningită purulentă la copil, la prezentarea în spital (tabelul XI).

Numărul de leucocite a fost găsit normal în 20 %, crescut (leucocitoză) în 66,1 % și scăzut (leucopenie) în 13,9 % din cazurile studiate. În 33,9 % din meningitele purulente, sigur infecții bacteriene, numărul de leucocite a fost normal sau scăzut.

În 66,1 % din cazuri, cînd leucograma a prezentat leucocitoză, acest examen a fost util diagnosticului precoce etiologic, pledînd pentru o infecție acută bacteriană. Deoarece într-un anumit procent, în meningitele purulente, se constată un număr normal sau scăzut de leucocite, această constatare nu trebuie să constituie un argument împotriva diagnosticului de meningită acută bacteriană.

Formula leucocitară la internarea bolnavilor a fost normală în 16,5 % din cazuri. În 81,5 % din cazuri au predominat polinuclearele neutrofile, iar în 2,3 % din cazuri a existat un procent crescut de limfomononucleare.

TABELUL XI

Numărul de leucocite inițial în meningite purulente

Agent etiologic	*Număr de cazuri*	*Leucocite în sînge periferic*		
		Nr. normal	*Leucopenie*	*Leucocitoză*
Meningococ	45	9	4	32
Pneumococ	33	7	5	21
Enterococ	2	—	—	2
Stafilococ	2	1	—	1
H. influenzae	8	1	2	5
Bacili gramnegativi	25	5	5	15
Total	115	23 (20%)	16 (13,9%)	76 (66,1%)

Scanned with OKEN Scanner

Formula leucocitară dă date mai utile decît numărul global al leucocitelor. Astfel, în peste 3/4 din cazuri, a existat polinucleoză neutrofilă, pledînd pentru o infecţie acută bacteriană şi numai în 18,8 % din cazuri a existat o formulă normală sau cu un procent crescut de limfomononucleare.

Viteza de sedimentare şi diagnosticul precoce

Analizînd valoarea V.S.H. la 1 oră se remarcă că în 12,2 % din cazuri a fost sub 20 mm, în 27,2 % — între 21 şi 50 mm, în 60,6 % — peste 51 mm. Deci în 87,8 % din cazuri V.S.H. a fost crescută, indiciu al unei infecţii bacteriene acute.

Cu rezerva că în 12,2 % din cazuri V.S.H. a fost normală şi că ea poate fi modificată şi în alte condiţii patologice, în diagnosticul precoce al meningitelor, V.S.H. are numai o valoare relativă şi numai în colaborare cu alte date clinice şi de laborator.

Alte explorări paraclinice

Electroencefalograma

Electroencefalograma (E.E.G.) în meningoencefalite este de mare importanţă, deoarece obiectivează alteraţiile lezionale cerebrale, permiţînd să se stabilească rapid şi cu suficientă exactitate evoluţia şi caracterul iritativ al proceselor patologice.

Trebuie precizat că perturbaţiile electrice difuze sau localizate, pe care E.E.G. le relevă în diferite stadii evolutive ale afecţiunii meningoencefalitice, au o deosebită importanţă atît pentru determinarea topografică a leziunilor cerebrale, cît şi pentru precizarea intensităţii acestora.

Anomaliile (lezionale), care apar într-o anumită zonă a encefalului, sînt de prognostic mai bun decît cele difuze bilateral, sincrone şi ample, care reflectă pe lîngă un grad mai pronunţat de atingere cerebrală şi o interesare a formaţiilor bazale.

Studiul E.E.G. a precizat marea diversitate de aspecte electrice, care apar în sindroamele encefalitice şi meningiene. Practic, din punct de vedere semiologic, nu există criterii precise şi constante, după care să se stabilească o diferenţiere netă între aspectele bioelectrice corespunzătoare anumitor tablouri de encefalită sau meningită.

Alteraţii difuze apar, de obicei, în stadiul acut al encefalitelor şi meningitelor şi sînt cu atît mai nete cu cît E.E.G. a fost înregistrată mai aproape de debutul bolii.

În mod obişnuit, aceste alteraţii electrice ample şi difuze sau perfect sincrone şi simetrice bilateral, cu frecvenţa de 3—6 cicli/sec., au de cele mai multe ori tendinţa netă de remisiune spre un aspect E.E.G. normal. Perioada de timp în care alteraţiile electrice dispar variază de la caz la caz, în funcţie de gravitatea formei clinice şi de etiologia procesului meningoencefalitic. În general, regresiunea lor se face lent,

Scanned with OKEN Scanner

în cîteva săptămîni. La copil, mai frecvent decît la adult, aceste importante anomalii de tip difuz rămîn definitive aproximativ în 4 % din cazuri şi atrag atenţia asupra anumitor sechele psihice sau epileptice consecutive leziunilor intense şi ireversibile din perioada acută a bolii.

Focarul cerebral o dată constituit, indiferent de substratul morfopatologic se manifestă pe E.E.G., fie prin descărcări continue sau sporadice de unde (2—3 cicli/sec.), fie numai prin prezenţa de vîrfuri bifazice supravoltate, limitate pe una sau mai multe derivaţii. Aceste aspecte sînt excepţional de rar întîlnite independent. De obicei, descărcările focarului electric au aspect foarte polimorf, datorită apariţiei concomitente pe E.E.G. a mai multor tipuri de unde anormale.

Consideraţiile cu privire la aspectele E.E.G. din diferitele perioade ale unui sindrom meningoencefalitic oarecare, relevă faptul că cele mai grave alterări ale traseelor E.E.G. apar în perioada de debut sau de stare.

Pe măsură ce simptomatologia clinică acută se atenuează, E.E.G. se normalizează. În contrast cu această eventualitate, de altfel cea mai obişnuită, sînt tendinţele nete de agravare progresivă a datelor E.E.G., în funcţie fie de evoluţia spre letalitate a unora dintre cazurile urmărite periodic, fie de apariţia electrică şi mai apoi şi clinică a tulburărilor sechelare, după stingerea unui proces encefalitic sau meningitic, mai mult sau mai puţin zgomotos la debut sau în perioada de stare.

Reacţiile inflamatorii sînt deosebit de intense în meningita cerebrospinală, ceea ce explică de ce E.E.G. prezintă în stadiul acut alteraţii difuze, lente, ample şi neregulate pe toate derivaţiile. Ulterior, după cîteva săptămîni, E.E.G. tinde să se normalizeze. Activitatea lentă şi amplă diminuează treptat. Această tendinţă rapidă de normalizare a E.E.G. ar fi patognomonică pentru meningita meningococică şi ar diferenţia-o de celelalte meningite purulente, atunci cînd evoluţia clinică nu se însoţeşte de complicaţii (167).

După Ducas şi Mavarro (54, 120), E.E.G. prezintă alterări grave ale traseelor electrice în perioada de debut şi de stare a meningitelor purulente. Elementul cel mai constant este activitatea lentă, cu apariţia de unde delta (1—3 cicli/sec.). Următoarele trasee sînt întîlnite în meningitele în ordinea crescîndă a gravităţii:

— pe un fond normal apar puseuri spaţiate de unde lente, adesea subvoltate, difuze sau limitate la zona occipitală sau temporală;

— undele lente difuze predomină, ritmul normal este prezent numai în intervale;

— dispariţia ritmului de bază, activitate lentă, permanentă;

— traseu complet dezorganizat.

Aceste anomalii, de obicei simetrice, nu sînt specifice ci reflectă suferinţa parenchimului cerebral, fie că aceasta depinde de procesul inflamator, fie de tulburări metabolice. Valoarea E.E.G. constă în aceea că obiectivează alteraţiile cerebrale şi permite stabilirea rapidă şi cu suficientă exactitate, a gravităţii evoluţiei proceselor patologice. Va-

Scanned with OKEN Scanner

loarea pare a fi şi mai mare la sugari şi la nou-născuţi, după unii autori (54) E.E.G. a fost raţiunea determinantă care a impus explorarea L.C.R. la sugari şi nou-născuţi cu variate infecţii acute, în care semnele meningiene nu erau prezente.

De asemenea, E.E.G. poate depista din vreme persistenţa unor sechele, mai ales convulsivante, după meningitele purulente.

Gammaencefalografia

Studiul leziunilor intracraniene cu ajutorul radioizotopilor, poate fi utilizat în diagnosticul abceselor cerebrale al tuberculoamelor şi oferă date deosebit de interesante (134).

În cercetări experimentale, după injecţia intravenoasă de coloranţi vitali, apar multiple pete în creierul maimuţelor atinse de poliomielită, a iepurilor inoculaţi cu herpes. Aceste pete corespund micilor hemoragii dovedite şi prin examenul histologic.

Abcesele cerebrale produse la şobolan sau la cîine sînt anormal de permeabile la nivelul zonelor de necroză şi, de asemenea, la nivelul ariilor de encefalită presupurativă. Substanţa marcată n-a fost găsită în puroi.

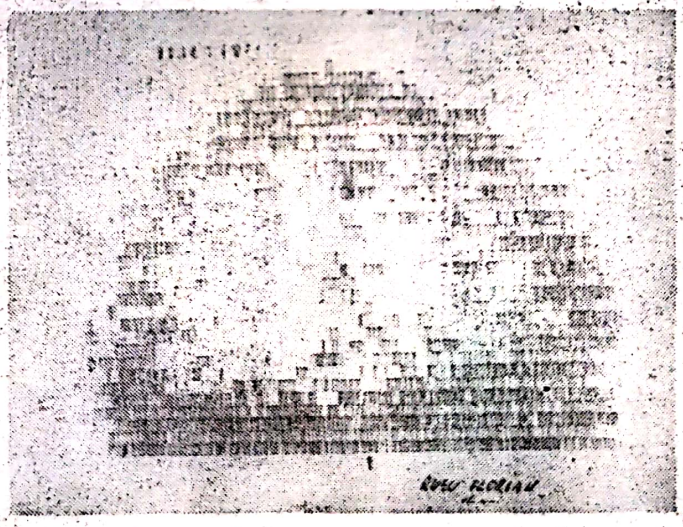


Fig. 16. — Scintigrafia cerebrală. Proces meningitic tuberculos. În proiecţia A. P. se constată o îngroşare a meningelui parietal (Dr. Colea A., Clinica de Neurologie, Spitalul „Colentina" — Lab. de medicină nucleară I.F.A.).

Moore a constatat în cercetările cu fluoresceină o concentraţie anormală a radioizotopilor în coaja abceselor formate şi în zonele de encefalită presupurativă.

Statistica actuală prezentată de Planiol (134) comportă 3 cazuri de abcese incapsulate, în care sînt date insuficiente pentru a tenta să definim aspectul general al anomaliilor în acest tip de leziuni. Gamma-

Scanned with OKEN Scanner

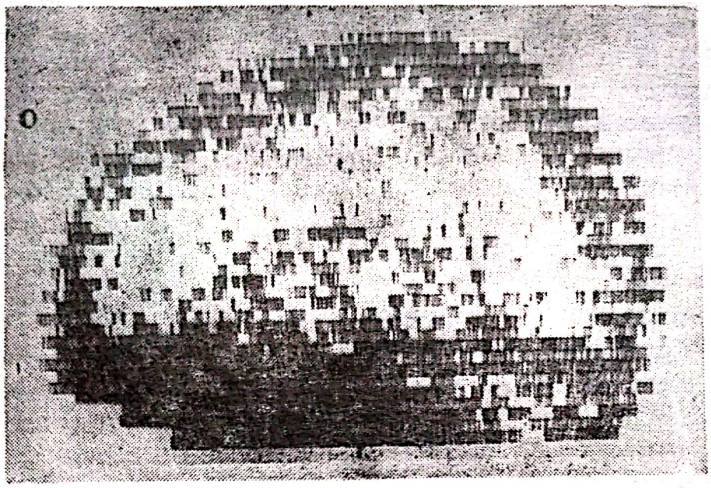


Fig. 17. — Scintigrafie cerebrală. Proces meningitic tuberculos. În proiecția laterală stîngă, se constată o îngroșare a meningelui bazal (Dr. Colea A., Clinica de neurologie, Spitalul „Colentina". Laboratorul de medicină nucleară I.F.A.).

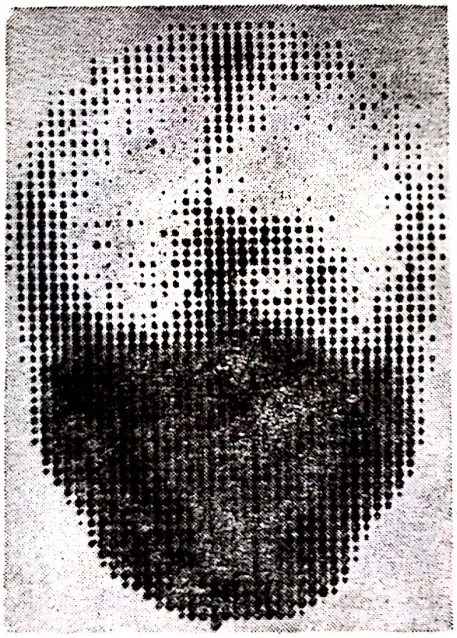


Fig. 18. — Scientigrafie cerebrală. Abces cerebral încapsulat pneumococic. În proiecție A.P. se constată în emisferul stîng o zonă de hiperactivitate, de formă rotundă, cu marginile îngroșate și zona centrală clară. Captarea maximă se face în capsula abcesului (Dr. Colea A., Clinica de neurologie, Spitalul „Colentina". Laboratorul de medicină nucleară I.F.A.).

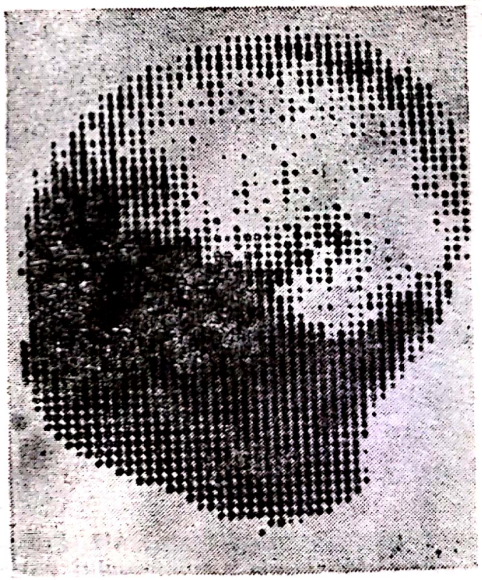


Fig. 19. — Scintigrafie cerebrală. Abces cerebral încapsulat pneumococic. În proiecția laterală stîngă, se constată o zonă hiperactivă de formă rotundă, bine delimitată, situată în polul frontal și o zonă bazală posterioară considerate ca proces meningitic primar. (Dr. Colea A., Clinica de neurologie, Spitalul „Colentina", Laboratorul de medicină nucleară I.F.A.).

Scanned with OKEN Scanner

encefalograma acestor 3 cazuri se aseamănă, în general, cu a tumorilor:

— 1 oră după injecţia cu radioalbumină, arată o hiperactivitate moderată, nepermiţînd să se afirme numai pe acestea prezenţa unui focar;

— 24 de ore mai tîrziu, prezintă o hiperactivitate importantă proiectîndu-se pe o suprafaţă localizată, cu o dispoziţie centrifugă.

Un tuberculom s-a manifestat pe gammaencefalogramă printr-o hiperactivitate progresivă pe o suprafaţă circumscrisă.

În ultimul timp însă, s-a obţinut o perfecţionare remarcabilă a utilizării radioizotopilor. Astfel, în condiţiile actuale se utilizează ca substanţă radioactivă tegneţiu şi ca metodă, metoda scinticamerei. Scintigramele făcute cu această metodă pot fi de un real folos în diagnosticul abceselor cerebrale şi, uneori, chiar al meningitelor acute purulente. În cazurile de abces cerebral, apare pe scintigramă o imagine caracteristică, rotundă, ca un cerc cu mijlocul mai clar, deoarece radioizotopii sînt mai ales captaţi la periferia abcesului cerebral. În cazul meningitelor purulente, apar imagini de hiperactivitate difuză şi acolo unde există placarde inflamatorii pe meninge, apar şi zone de hiperactivitate localizată.

Tratamentul meningitelor acute purulente bacteriene

Generalităţi

Meningitele purulente sînt urgenţe ale patologiei, afecţiuni de o mare gravitate cu o mortalitate ridicată, care necesită un diagnostic rapid şi o intervenţie terapeutică energică şi precoce.

Introducerea sulfamidelor şi antibioticelor în terapie a modificat evident evoluţia meningitelor purulente. În nici un alt domeniu al patologiei, în ultimii 20 de ani introducerea antibioticelor nu a avut un efect mai spectaculos ca în meningitele bacteriene. Pînă atunci, mortalitatea depăşea 50% ajungînd uneori pînă la 80%. În era antibioticelor, s-a obţinut o impresionantă scădere a mortalităţii, ajungînd ca mortalitatea să varieze între 11% şi 39%, procentul de vindecări crescînd în mod corespunzător.

În ultimii 10 ani nu s-au obţinut totuşi schimbări importante în proporţia de vindecare a principalelor meningite bacteriene; se pare că în tratamentul acestor boli s-a ajuns la un anumit nivel, care nu a mai putut fi evident îmbunătăţit, meningita purulentă rămînînd o boală cu prognostic sever, mai ales la vîrste mici. De asemenea, frecvenţa sechelelor rămîne ridicată, mai ales complicaţii neurologice tardive.

Explicaţiile acestei stagnări în ameliorarea evoluţiei meningitelor purulente în ultimii 10 ani, sînt multiple:

— gravitatea unor forme etiologice, mai ales a meningitei pneumococice care dă naştere foarte rapid unui exsudat fibrinos gros;

Scanned with OKEN Scanner

— evoluţia supraacută a unor meningite, realizînd fie o formă comatoasă de la început prin edem meningocerebral, fie o purpură necrotică cu colaps;

— gravitatea meningitelor neonatale, cu un tablou clinic de infecţie generală, recunoscut deseori prea tîrziu;

— gravitatea unor forme tratate necorespunzător sau unor cazuri în care din cauza absenţei unui diagnostic precis, antibioticul este prescris neraţional şi maschează semnele bolii fără a o vindeca, împiedicînd definitiv identificarea ulterioară a agentului infecţios.

Unele lucrări recente arată că eşecul tratamentului se datoreşte rar persistenţei germenului, deoarece există medicamente antimicrobiene multiple şi, de obicei, sterilizarea L.C.R. este uşor şi rapid obţinută. Este foarte important să nu se permită germenului să determine leziuni ireversibile ale sistemului nervos central; din această cauză, un tratament energic şi precoce trebuie să urmeze unui diagnostic precoce, care este imperios necesar în vederea îmbunătăţirii evoluţiei meningitelor purulente (62, 105, 109, 158, 162, 164).

Toate meningitele purulente sînt grave sau cel puţin trebuie considerate ca atare din următoarele motive:

— pe lîngă meningitele meningococice, foarte sensibile la tratamentul cu antibiotice, în ultimii ani a crescut frecvenţa meningitelor produse de germeni mai rari, mai greu accesibili mijloacelor terapeutice actuale;

— utilizarea pe scară foarte largă a antibioticelor şi administrarea adeseori fără un diagnostic precis, schimbă aspectul clinic la un număr mare de meningite, al căror diagnostic bacteriologic devine dificil, iar terapeutica oarbă.

Din această cauză, tratamentul oricărei meningite purulente trebuie să fie precoce, intens, eficace, adaptat germenului şi prelungit după necesităţi.

Există o antinomie între raţiunea bine admisă de tratament precoce şi masiv şi diagnosticul bacteriologic. Diagnosticul trebuie făcut, în general, pe o recoltare unică, la un bolnav care deseori a primit antibiotice de la primele semne de boală. Produsul patologic recoltat trebuie să fie examinat de urgenţă, deseori la o oră cînd tehnicienii calificaţi sînt absenţi. Bacteriologia poate fi deci considerată, în aceste cazuri, capabilă să aducă numai foarte tîrziu rezultate, permiţînd corectarea tratamentului.

Sentimentul general este că bacteriile întîlnite sînt sensibile la un antibiotic oarecare, care administrat în doze mari, trece suficient în L.C.R. pentru a-şi exercita acţiunea.

În definitiv, problema se rezumă la punerea la punct a celui mai bun coctail de antibiotice care pe cale locală şi generală va asigura maximum de succes. Tratamentul va fi poate modificat, dacă ulterior laboratorul propune alte antibiotice sau dacă ameliorarea nu este satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul meningitelor purulente implică numeroase aspecte: igienodietetic, antibacterian, reechilibrare hidroelectrolitică, reanimare respiratorie și cardiocirculatorie, tratament simptomatic și al complicațiilor, tratamentul chirurgical și neurochirurgical etc. Va fi abordat mai ales tratamentul antimicrobian și tratamentul cu hormoni corticoizi, capitolele de terapie cele mai importante și cele mai discutate.

Tratamentul antimicrobian

Noțiuni generale

În general, tratamentul antimicrobian al meningitelor purulente trebuie să satisfacă următoarele *reguli generale:*

— administrarea rapidă a cel puțin unui medicament reputat activ pe germenul incriminat;

— obținerea unui titru eficace în L.C.R.;

— modificarea terapeuticii după datele furnizate de supravegherea clinică și după antibiograma germenului incriminat.

Obținerea unui titru eficace de antibiotic în L.C.R. pune cîteva probleme teoretice și practice de o importanță deosebită.

Apare astfel necesitatea de a alege antibioticul și calea de administrare, în raport cu difuzibilitatea acestuia, pentru a se obține o concentrație maximă în L.C.R., fără o introducere intrarahidiană.

Permeabilitatea meningelui față de antibiotice depinde de următorii factori:

— posologie; fiecare antibiotic are un prag, pe care trebuie să-l depășească pentru a trece în L.C.R.;

— calea de administrare; calea intravenoasă determină un nivel de antibiotic mai mare decît calea intramusculară;

— inflamația meningelui; trecerea antibioticului în L.C.R., este mai mare la începutul unei meningite, din cauza alterărilor vasculare legate de inflamație. Pe măsură ce meningita se apropie de vindecare, raportul dintre nivelul de antibiotic din L.C.R. și cel din ser scade progresiv;

— vîrsta; bariera hematomeningiană este mai permeabilă la nounăscut și la imatur pentru colimicină și gentamicină.

Alegerea antibioticului se face în funcție de concentrația minimă inhibitorie a germenului în cauză; se impune ca în L.C.R. să se obțină un nivel de antibiotic cel puțin egal cu concentrația minimă inhibitorie a germenului. Nivelul optim care ar trebui atins în L.C.R. ar fi concentrația minimă bactericidă, care determină deci dispariția germenilor. În general, între mai multe antibiotice eficace se alege cel care este bactericid (117).

Alegerea antibioticului se face în funcție de antibiograma germenului, corelată cu penetrabilitatea lui în spațiul subarahnoidian.

În funcție de aceste 2 criterii, sulfamidele și antibioticele pot fi apreciate după cum urmează:

Scanned with OKEN Scanner

Sulfamidele au o mare difuzibilitate în L.C.R.; datorită greutății moleculare mici se realizează în L.C.R. concentrații egale cu 1/2 din concentrația serică, indiferent dacă meningele este sau nu inflamat. Astfel, se poate realiza o concentrație mai mare decît concentrația minimă inhibitorie pentru pneumococ, meningococ (50% din grupul B sînt rezistenți) și, într-o măsură oarecare, pentru H. influenzae.

Penicilina G nu trece în L.C.R. în dozele obișnuite. Se recomandă, în general, doze de 500 000—1 000 000 U./kilocorp/zi, pentru a obține 1 U./ml în L.C.R. Acest nivel este mai mare decît concentrația minimă inhibitorie a pneumococului, meningococului, a streptococului betahemolitic și a unor sușe de Lysteria monocytogenes.

Ampicilina este recomandată astăzi ca antibiotic major în tratamentul meningitelor purulente. Difuziunea ampicilinei în spațiul subarahnoidian este extrem de rapidă, la aproximativ 1 oră de la debutul tratamentului (163).

Astfel, 200 mg/kilocorp/zi este o doză suficientă, care administrată parenteral asigură în L.C.R. o concentrație de 2,50 mcg/ml în primele 4 zile, 1,50 mcg/ml între a 4-a și a 9-a zi și sub 1 mcg/ml în zilele următoare.

Concentrația ampicilinei în L.C.R. este mai mare decît concentrația inhibitorie și decît concentrația minimă bactericidă pentru următorii germeni: pneumococ, streptococ, meningococ, Listeria monocytogenes, H. influenzae. Ampicilina inhibă 90% dintre salmonele, 50% dintre colibacili și protei (76, 80).

Unii autori o recomandă chiar în cantități mai mari, ajungînd pînă la 400 mg/kilocorp/zi, administrată intravenos. Se poate administra și intrarahidian: 5 mg la sugar, 5—10 mg la copil și 10—40 mg la adult.

Ampicilina este medicamentul potrivit pentru începerea tratamentului unei meningite purulente atunci cînd agentul etiologic este bănuit a fi H. influenzae, pneumococul sau meningococul. Este, de asemenea, medicamentul cel mai indicat pentru continuarea tratamentului, atunci cînd meningita este determinată de Haemophilus influenzae (96).

Carbenicilina (Pyopen) este activă pe piocianic și proteus (143). Doza recomandată la sugar și la nou-născut este de 600 mg/kilocorp/zi.

Meticilina și *oxacilina* nu trec bariera hematoencefalică, decît în cantități foarte mici. Din această cauză, sînt utilizate în tratamentul meningitelor bacteriene mai ales intrarahidian (5 mg la sugar; 5—10 mg la copil; 20—25 mg la adult).

Cefalosporinele. Cefaloridina nu trece în L.C.R. pe un meninge normal. În caz de inflamație a meningelui, la o administrare de 15 mg/kilocorp se realizează o concentrație rahidiană de 0,3—4 mcg/ml. Injectată intrarahidian în cantitate de 50 mg se menține chiar după 24 de ore o concentrație mai mare de 3,7 mcg/ml. Este recomandată în tratamentul meningitelor cu stafilococ penicilinazosecretor, rezistent la penicilină și la ampicilină.

Polimixina B nu trece în L.C.R. Se administrează numai intrarahidian: la sugar 1—2 mg, la copii 2—3 mg, la adult 2—10 mg, zilnic timp de 3—4 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Colistina este recomandată într-o doză de 150 000 U./kilocorp/zi la nou-născut, mai ales în meningitele cu colibacil, cu Kl. pneumoniae şi cu piocianic.

Streptomicina pătrunde puţin în L.C.R., atingînd 1/10 din concentraţia serică, cînd meningele este inflamat (1—3 mcg/ml). Este indicată în meningita cu H. influenzae. Poate fi administrată şi intrarahidian: 8—10 mg la sugar, 10—25 mg la copil, 50—75 mg la adult.

Kanamicina, antibiotic bactericid şi sinergic cu penicilinele, nu trece prin meningele sănătos. Cu toate că este un antibiotic activ, nu se ating concentraţiile necesare în L.C.R. după administrarea parenterală. Se poate administra intrarahidian.

Gentamicina este activă pe marea majoritate a bacililor gramnegativi, inclusiv pe piocianic şi Achromobacter. Este considerat astăzi ca antibioticul de elecţie în tratamentul meningitelor purulente la nounăscut (124). Difuzibilitatea meningiană fiind foarte mică, se administrează intrarahidian. După 1—5 mg de gentamicină intrarahidian, se realizează în L.C.R. un nivel de 5 mcg/ml, timp de 24 de ore.

Tetraciclina realizează în L.C.R. o concentraţie de 1/5 din cea serică, cînd meningele este inflamat (pînă la 0,2—0,6 mcg/ml, la nivelul concentraţiei minime inhibitorii a pneumococului).

Cloramfenicolul trece bine în L.C.R. Unii autori îl consideră absolut necesar în tratamentul meningitelor purulente. Din cauza toxicităţii lui, nu se depăşesc 100 mg/kilocorp/zi. La această doză, se realizează în L.C.R. un nivel de 3—5 mcg/ml, deci 1/3—1/2 din concentraţia serică. La această concentraţie H. influenzae şi meningococul sînt inhibaţi, iar pneumococul, streptococul şi listeria nu. În ceea ce priveşte enterobacteriaceele, numai acelea care au o concentraţie minimă inhibitorie sub 5 mcg/ml pot fi influenţate.

*

Punerea în practică a tratamentului antibacterian. Primul act este *practicarea punctiei lombare,* cu extragerea unei cantităţi suficiente de L.C.R. şi studiul complex citologic şi biochimic al acestuia.

Pînă la apariţia culturii, orientîndu-ne după examenul L.C.R. (numărul de elemente, formula leucocitară, prezenţa germenilor în frotiu), analizînd datele clinice care pot fi corelate cu etiologia, se vor lua următoarele atitudini:

— dacă pe frotiul din sedimentul L.C.R. sînt prezenţi germeni, se introduc în terapie antibioticele corespunzătoare germenului respectiv;

— dacă nu se observă germeni pe frotiu, antibioticele administrate trebuie să acopere cele 3 etiologii mai importante: meningococ, pneumococ şi H. influenzae.

După izolarea germenului, antibioticoterapia trebuie adaptată după natura germenului.

După cunoaşterea sensibilităţii la antibiotice a germenului respectiv, dacă tratamentul pînă atunci s-a dovedit eficace, se menţine ace-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XII

Tratamentul cu antibiotice al meningitelor purulente înaintea cunoașterii antibiogramei [după Rapin (137)]

Antibioticul	*Meningococ*	*Pneumococ*	*H. influenzae*	*Stafilococ*	*Streptococ*	*Colibacil*	*Piocianic*	*Proteus*	*Listeria*
Peniciline	G	G	—	—	G	—	—	—	G
Sulfamide	G	G	G	—	G	—	—	—	G
Streptomicină	—	I. R.	G?; I.R.	I.R.	I.R.	I. R.	—	—	—
Cloramfenicol	—	G? I.R.	G	G	G	G	G	G	I.R.
Tetraciclină	—	—	—	—	—	—	—	—	G
Ampicilină	—	—	—	—	—	G	—	G	—
Kanamicină	—	—	—	—	—	—	—	G	—
Colistină	—	—	—	—	—	G; I.R.	G; I.R.	—	—
Polimixină	—	—	—	—	—	—	G?; I.R.	—	—
Pristinamicină	—	—	—	G	—	—	—	—	—
Meticilină	—	—	—	G	—	—	—	—	—
Neomicină	—	—	—	I.R.?	—	—	I.R.	I.R.	—
Rifampicină	—	—	—	G?	—	—	—	—	—
Novobiocină	—	—	—	I.R.	—	—	—	—	—

I.R.=intrarahidian; G=pe cale generală

Antibioticele indicate (287) au fost în general alese după eficacitate și reprezintă opinia majorității autorilor; indicațiile ce se fac, reprezintă totuși scheme și ca atare sînt mereu susceptibile la modificări, în raport cu rezultatele clinice și antibiograma, neavînd nici caracter imperios nici exclusiv.

TABELUL XIII

Sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolați din L.C.R. în 200 de cazuri de meningite purulente

Agent etiologic	*Nr. de tulpini*	*Număr de tulpini sensibile sau foarte sensibile la antibiotice*															
		Sulfamide	*Penicilină*	*Streptomicină*	*Tetraciclină*	*Cloramfenicol*	*Eritromicină*	*Oxacilină*	*Ampicilină*	*Rovamicină*	*Novobiocină*	*Kanamicină*	*Colimicină*	*Nitrofuran*	*Neomicină*	*Acid nalidixic*	*Polimixină*
Meningococ	15	7	14	1	14	15	14	13	1	12	13	—	—	—	7	—	—
Pneumococ	15	2	14	—	13	14	14	14	2	10	8	—	—	—	1	—	—
Enterococ	2	—	2	—	2	2	2	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Stafilococ	1	—	—	—	1	—	1	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—
H. influenzae	8	—	1	2	8	7	3	4	7	1	5	3	5	1	2	—	5
Kl. pneumoniae	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1	—	1
Enterobacter	4	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	3	1	1	—	4
Colibacil	7	—	—	—	1	2	—	—	1	—	—	4	5	3	4	—	7
Salmonele	2	—	—	1	1	1	—	—	1	—	—	2	1	—	1	—	2
Proteus	3	—	—	1	—	—	—	—	2	—	1	1	1	—	1	1	1
Acinetobacter	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	1
Piocianic	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	—	1	—	2
Total	62	9	31	5	41	42	34	34	15	23	29	14	19	6	20	2	2

lași tratament; dacă tratamentul nu s-a dovedit eficace, el trebuie modificat, administrînd antibiotice conform antibiogramei.

Într-un studiu pe 200 de meningite purulente, din care 135 de meningite cu germeni izolați și identificați, am efectuat antibiograme la 62 de tulpini variate de germeni (tabelul XIII). Antibiograma la aceste tulpini s-a făcut și față de antibioticele mai nou introduse în practică.

În ceea ce privește punerea în practică a tratamentului antibacterian în meningitele purulente, unii autori consideră necesară adaptarea antibioticoterapiei la vîrsta copilului.

Astfel, Mozziconacci (117) împarte în 2 categorii copiii, în privința tratamentului meningitelor purulente:

— copiii mai mari de 2 luni fac, de obicei, meningite cu meningococ, cu preumococ sau cu H. influenzae. În aceste situații, autorul recomandă administrarea ampicilinei parenteral (150—200 mg/kilocorp/zi; pentru H. influenzae pînă la 200—300 mg/kilocorp/zi), care realizează o concentrație minimă inhibitorie în L.C.R. satisfăcătoare pentru cei 3 germeni;

— copiii sub 2 luni fac des meningite cu următorii germeni: enterobacteriacee, piocianic, listeria, streptococ, moraxella. Autorul recomandă inițial în tratament un antibiotic cu spectru larg, care apoi se schimbă, eventual, după izolarea germenului. Se au în vedere 3 deziderate: se evită bacteriostaticele, se preferă antibioticele care dau un nivel ridicat în L.C.R., se preferă antibioticele cu toxicitate redusă. Autorul recomandă ampicilină+kanamicină. Unele enterobacterii, ca și piocianicul sînt rezistente la aceste antibiotice. Există posibilitatea de a adăuga la tratament gentamicină pe cale intrarahidiană (0,5—1 mg).

Se impune urmărirea eficienței tratamentului. În acest scop, se determină nivelul de antibiotic obținut în L.C.R. și puterea bactericidă asupra germenului care a produs meningita. Este nevoie ca L.C.R. să inhibe creșterea germenului care a produs meningite cel puțin în diluție 1/2. Este de dorit însă să existe o acțiune bactericidă, deoarece nou-născutul are o imperfectă dezvoltare a imunității.

Nou-născutul elimină mai greu antibioticul, astfel încît posologia poate fi mai scăzută, iar ritmul de administrare mai rar (117).

Și alți autori recomandă diferențierea tratamentului după vîrstă. Astfel, Mathes citat de Kagan (93) recomandă la copiii sub 2 luni un tratament inițial cu ampicilină (75—150 mg/kilocorp/zi)+kanamicină (15 mg/kilocorp/zi), iar după izolarea germenului, adaptarea antibioticoterapiei după sensibilitatea specifică a germenului.

La copiii mai mari de 2 luni, autorul recomandă inițial ampicilină (150 mg/kilocorp/zi), iar după izolarea germenului, în caz că este meningococ sau pneumococ, se administrează penicilină sau ampicilină; dacă este H. influenzae se poate continua cu ampicilină; în cazul cînd nu s-a reușit izolarea germenului se continuă tratamentul cu ampicilină.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul antimicrobian în raport cu etiologia meningitei

Meningita meningococică. Era admis pînă nu demult, că în cea mai mare parte a cazurilor de meningită meningococică, tratamentul cu sulfamide era satisfăcător. Această atitudine trebuie revizuită în lumina ultimelor cercetări, care atestă apariţia de meningococi de tip B, rezistenţi la sulfamide (112), sensibili însă la penicilină (57). Tipul A fiind şi el sensibil la penicilină, există tendinţa astăzi de a se abandona tratamentul cu sulfamide în favoarea celui cu penicilină sau de a le utiliza pe amîndouă (31, 33, 40, 56, 60, 83, 90, 116, 138, 165, 171). La bolnavii sensibilizaţi la penicilină, se poate recurge la cloramfenicol, iar în caz de intoleranţă la cloramfenicol, se poate da tetraciclină sau eritromicină, antibiotice cu o putere mai mică de pătrundere în L.C.R.

În general, meningita meningococică nu necesită o administrare intrarahidiană de antibiotice.

Meningita pneumococică. Meningita pneumococică, în majoritatea cazurilor, este o meningită foarte gravă, cu o mortalitate mare, cu o mare tendinţă de a produce depozite fibrinoase şi cloazonări rahidiene care îngreuiază tratamentul.

Problema alegerii antibioticului nu este grea, deoarece în totalitate, pneumococii s-au arătat sensibili la penicilină. Aceasta trebuie utilizată în doze masive (178), în parte pe cale intravenoasă: 20 de milioane U./zi la adult; 2—3 milioane U./zi la sugar; 4—5 milioane U./zi la copilul mare. În general, nu este necesar un al doilea antibiotic şi se pare că există un antagonism între penicilină şi cloramfenicol (178), între penicilină şi tetraciclină. Tratamentul cel mai indicat este combinaţia penicilină+sulfamide, pe cale generală (3, 23, 29, 33, 40, 78, 79, 153, 178).

Tratamentul meningitei pneumococice impune precocitatea şi masivitatea tratamentului cu antibiotice. Penicilina trebuie administrată în doze foarte mari, cît mai precoce în primele ore, deoarece efectul bactericid cel mai puternic al penicilinei se exercită asupra pneumococilor în faza lor de dezvoltare maximă (logaritmică), care se produce în primele ore, efectul fiind mai slab la o administrare mai tardivă a penicilinei, atunci cînd germenii se găsesc în faza de dezvoltare lentă.

Tratamentul este obligator cu penicilină G în doze mari şi cu sulfamide. În cazurile urmărite de noi, tratamentul cu cloramfenicol a fost asociat alături de penicilină la 113 cazuri. El nu a adus nici o îmbunătăţire evoluţiei faţă de cazurile netratate cu cloramfenicol, ba chiar a lăsat impresia că a influenţat negativ producînd o letalitate mai crescută. Şi alţi autori au observat că penicilina singură dă rezultate mai bune în tratamentul meningitei pneumococice, decît penicilina asociată cu cloramfenicol.

În stadiul incipient al tratamentului, în care meningita nu are încă un diagnostic etiologic precis şi există şansa ca agentul etiologic să fie H. influenzae sau alt germen, se poate asocia cloramfenicol la penicilină, însă acesta trebuie dat după penicilină la distanţă de cel puţin 1 oră.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă etiologia pneumococică a fost însă stabilită, nu este cazul să se asocieze cloramfenicolul, tratamentul antibacterian rămînînd suficient cu penicilină în doze mari. În meningita pneumococică, este necesară uneori administrarea de penicilină și corticoizi pe cale intrarahidiană, avînd în vedere tendința de cloazonare a acestei meningite.

Meningita cu Haemophilus influenzae este de obicei apanajul copiilor mici. Asocierea cloramfenicolului și a sulfamidelor pe cale generală era considerată a fi terapia cea mai eficace, astăzi ampicilina are această reputație (105). Imensa majoritate, practic toate tulpinile de H. influenzae sînt sensibile la ampicilină, care constituie tratamentul de elecție pentru meningita cu H. influenzae. Rezistența la ampicilină a acestui germen nu a apărut și probabil nu constituie o problemă importantă pentru viitor (72, 94, 131, 184).

Toți cercetătorii sînt de acord că în prezența inflamației meningelui, ampicilina administrată intravenos în doze adecvate, determină o concentrație terapeutică eficientă în L.C.R. Nu același lucru se poate spune cînd antibioticul este administrat intramuscular (10).

Pentru a asigura o eficiență *in vivo* este necesară administrarea unei doze de cel puțin 200—400 mg/kilocorp/zi, pe cale intravenoasă. Administrarea se va face la 4—6 ore interval între doze, datorită rapidei excreții a ampicilinei. Diluția trebuie făcută proaspăt, avînd în vedere instabilitatea ei; administrarea trebuie făcută rapid intravenos precedată și urmată de perfuzarea unei soluții corespunzătoare. Astfel polimerizarea și degradarea ampicilinei este minimă.

Administrarea intrarahidiană de streptomicină (6, 149) sau de cloramfenicol este uneori indicată la sugar. Tratamentul trebuie continuat de obicei mai mult timp datorită frecvenței reșutelor (23, 33, 40, 82, 92, 111, 120, 132, 137).

Durata terapiei trebuie individualizată; în general durează 10 zile—2 săptămîni, urmărind evoluția febrei, a L.C.R. etc.

Meningita stafilococică era pînă în ultimii ani în creștere ca frecvență. Tratamentul se bazează pe antibiotice alese în raport cu puterea lor bactericidă și cu indicațiile date de antibiogramă. De obicei, cele mai eficace antibiotice pe cale generală sînt: penicilinele semisintetice rezistente la penicilinază, precum și pristinamicina, eritromicina, cloramfenicolul, rifampicina. În cazul sensibilității stafilococului la penicilină, aceasta trebuie administrată în cantități mari intravenos.

În tratamentul meningitei stafilococice, tratamentul intrarahidian cu antibiotice este indicat de cele mai multe ori, cu penicilină sau cu streptomicină; de asemenea sînt indicații corticoizii local, avînd în vedere frecvența cloazonărilor (28, 29, 30, 33, 40, 47, 78, 79, 89, 96, 118, 137, 153).

Meningita streptococică necesită tratament cu penicilină în doze moderate (87).

Meningitele cu bacili gramnegativi. Germenii mai frecvent întîlniți sînt: colibacil, proteus (148, 166), piocianic, salmonele (13, 141, 176), Kl. pneumoniae, enterobacter, acinetobacter.

Scanned with OKEN Scanner

Meningitele cu bacili gramnegativi sînt în general rare. Tratamentul antibacterian trebuie stabilit după antibiogramă, sensibilitatea germenilor fiind foarte diferită de la tulpină la tulpină. În general, acești germeni sînt sensibili la antibiotice care nu traversează bariera hematomeningiană. Din această cauză, se aleg antibioticele la care germenul este sensibil și care străbat această barieră, iar uneori se introduce intrarahidian antibioticul. Antibioticele folosite în aceste meningite sînt: cloramfenicolul, ampicilina, colistina, cloramfenicolul, polimixina; în ultimul timp, s-au introdus carbenicilina și gentamicina (2, 17, 29, 33, 40, 153).

Meningita cu Listeria monocytogenes (98, 123). Această meningită survine foarte rar. Tratamentul se face cu penicilină în doze mari sau cu tetraciclină, ampicilină, sulfamide, dar mai ales cu antibiotice la care germenul se dovedește sensibil prin antibiogramă (137, 181). Tratamentul de elecție pare a fi ampicilina în doze de 200—400 mg/kilocorp/zi intravenos.

Meningitele purulente cu etiologie neidentificată. În aceste meningite, unii autori recomandă antibiotice care să acopere cele 3 etiologii mai importante: sulfamide și penicilină pentru meningococ, penicilină pentru pneumococ și cloramfenicol pentru H. influenzae.

Alți autori au aplicat numai ampicilină în meningitele de orice etiologie, iar rezultatele au fost mai bune decît asocierile de antibiotice (29, 33, 40, 47, 137, 153). Alți autori dau gentamicină+penicilină G.

Tratamentul antimicrobian al meningitei neonatale

Tratamentul antimicrobian al meningitei nou-născutului are o importanță deosebită prin aspectele particulare fiziopatologice ale acestei vîrste și prin gravitatea deosebită a bolii (89, 128, 130, 144, 175, 185, 186). La această vîrstă, infecția este masivă, organismul se apără destul de slab, adăugîndu-se tulburări nervoase, tulburări metabolice, hidroelectrolitice și neurovegetative. Intoleranța digestivă, constantă la nou-născut, este un obstacol în utilizarea tratamentului oral. Se recurge la calea intramusculară sau/și calea intravenoasă. Perfuzia intravenoasă asigură, în același timp, administrarea antibioticelor, rehidratarea și corectarea tulburărilor biologice.

Schemele de tratament, ca și indicațiile diferiților autori sînt foarte variabile. În orice caz, tratamentul trebuie să țină seamă de următoarele principii:

— antibioticoterapia trebuie începută foarte precoce, înainte de a se identifica germenul prin culturi;

— antibioticele utilizate trebuie să aibă sferă largă de acțiune și să străbată bariera hematoencefalică;

— antibioticele trebuie administrate în doze suficient de crescute;

— antibioticoterapia trebuie să asigure permanent în L.C.R. un nivel ridicat de antibiotice.

Tratamentul cu antibiotice va trebui să fie fixat în funcție de germenul suspicionat. Cînd există îndoială asupra agentului etiologic se

Scanned with OKEN Scanner

vor asocia mai multe antibiotice, un antibiotic activ pe coci grampozitivi şi altul pe bacili gramnegativi şi sulfamide sau antibiotice cu spectru larg. Dozele sînt cele maxime autorizate sau tolerate: penicilină 1 000 000 U./kilocorp/zi, streptomicină 20—50 mg/kilocorp/zi etc.

După unii autori, parenchimul renal şi cel hepatic al nou-născutului sînt încă imature şi în consecinţă sulfamidele nu ar fi indicate. De asemenea, cloramfenicolul nu poate fi în întregime detoxificat prin defect de transferază hepatică şi poate da cianoză, distensie abdominală, colaps şi icter nuclear.

Avînd în vedere gravitatea şi indicele mare de mortalitate, o importanţă deosebită capătă profilaxia acestei meningite. Astfel, se impune depistarea precoce a manifestărilor infecţioase ale mamei, mai ales apărute în ultimele săptămîni ale sarcinii şi tratarea sistematică a leziunilor infecţioase (salpingite, pielonefrite etc.). De asemenea, trebuie supravegheat bunul mers al naşterii, ca şi stricta aplicare a măsurilor de igienă atît pentru făt, cît şi pentru mamă.

Unii autori preconizează în profilaxia meningitei purulente a nounăscutului aplicarea unei antibioticoterapii sistematice, mai ales în anumite cazuri speciale cu ruperea prematură a membranelor, cazuri cu intervenţie chirurgicală, apariţia unei suferinţe fetale sau cînd există infecţii materne în ultimele săptămîni ale sarcinii (mai ales cu erupţie, puseu ganglionar, episod febril, puseu de colită sau pielonefrită). Această profilaxie este însă oarbă, deoarece germenul nu este cunoscut; ea poate rămîne fără efect şi poate chiar favoriza selecţia unor germeni rezistenţi la antibiotice (37, 42, 49, 50, 54, 81).

Tratamentul antibacterian local (intrarahidian)

Tratamentul antibacterian local ocupă un capitol special, deoarece necesitatea acestui tratament este larg dezbătută în literatura medicală. Cea mai mare parte a autorilor indică acest tratament în formele de meningite grave, comatoase în formele tratate tardiv, în meningita sugarului, în cazurile de cloazonare etc.

Alţi autori nu recomandă introducerea intrarahidiană de antibiotice din următoarele motive:

— se pot produce accidente variate, din cauza medicamentului injectat intrarahidian;

— penicilina injectată intrarahidian poate produce: accidente meningomieloradiculare, sindromul cozii de cal sau paraplegie, accidente cerebrale, crize de hipertonie, convulsii, comă, chiar moarte;

— streptomicina pe aceeaşi cale poate produce paraplegii, convulsii, surditate (pericol mai mare intrarahidian, decît pe cale generală);

— posibilitate de suprainfecţie a L.C.R., mai ales cu stafilococ sau cu piocianic.

Cu toate acestea *avantajele* tratamentului intrarahidian cu antibiotice par a fi foarte mari. Astfel, antibioticele care nu pătrund de

Scanned with OKEN Scanner

loc sau foarte greu în spaţiul subarahnoidian, pot atinge pe această cale concentraţii mari şi rapide. Tratamentul intrarahidian cu antibiotice este indicat în următoarele situaţii:

— meningite determinate de un germen (de ex., piocianic) sensibil exclusiv la un antibiotic (de ex., polimixină) cu difuziune slabă sau nulă în L.C.R.;

— forme cloazonate cu focare purulente dificil accesibile pe cale sanguină;

— meningite supurate, unde este necesară atingerea rapidă a unui nivel mare de antibiotic în L.C.R.

Meningitele grave determinate de pneumococ, H. influenzae, stafilococ, colibacil, salmonele, piocianic, justifică administrarea antibioticelor intrarahidian.

Riscul tratamentului intrarahidian cu antibiotice poate fi redus la minimum luînd următoarele măsuri:

— asepsie şi antisepsie minuţioasă;

— masarea pielii după scoaterea acului şi lăsarea în permanenţă a unui pansament antiseptic în regiunea puncţionată;

— administrarea de antibiotice numai în dozele admise şi anume: penicilină: 1 500 U. la sugar; 3 000 U. la copilul mic; 5 000 U. la copilul mare; 10 000 U. la adult; streptomicină: 10 mg la sugar; 15 mg la copilul mic, 20 mg la copilul mare etc.;

— durata de administrare intrarahidiană limitată la strictul necesar (cel mult 3—5 introduceri, cîte una pe zi).

Tratamentul focarului primar

Tratamentul focarului septic primar trebuie efectuat cu multă atenţie atît prin antibiotice, cît şi prin asanarea chirurgicală (29, 30, 33, 147).

Persistenţa focarului de infecţie poate determina reinstalarea meningitei, imediat după întreruperea tratamentului cu antibiotice. Nu poate fi considerată vindecată o meningită care mai prezintă încă focarul de infecţie, care a produs-o. Cercetarea acestui focar trebuie făcută cu minuţiozitate, iar tratamentul trebuie aplicat cu multă insistenţă.

Antagonismul între antibiotice

Importanţa antagonismului sau a interferenţei între antibiotice bacteriostatice şi bactericide este în momentul de faţă subiectul unor importante discuţii (174). Cercetări clinice şi de laborator au confirmat existenţa acestui antagonism. Diverşi autori au arătat că răspunsul meningitei pneumococice la tratamentul combinat penicilină+tetraciclină sau penicilină+cloramfenicol este mai slab decît la tratamentul cu penicilină singură, aceasta datorită antagonismului care există între penicilină, pe de o parte, şi tetraciclină, pe de altă parte. Acest antago-

Scanned with OKEN Scanner

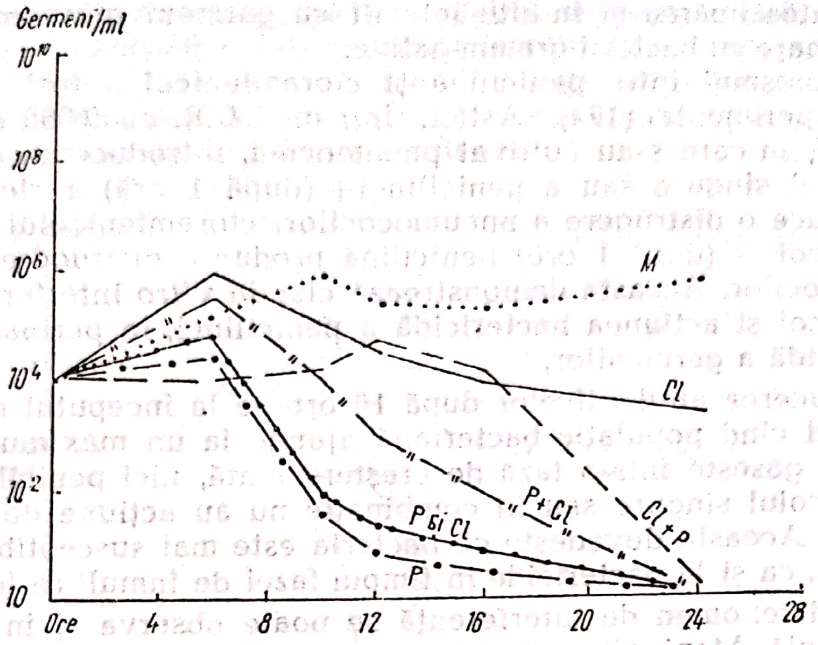


Fig. 20. — Efectul antibioticelor asupra pneumococilor din L.C.R. în faza de dezvoltare rapidă (după *Wallace*).

M — martori; *Cl* — cloramfenicol; *Cl+P* — cloramfenicol, apoi penicilină; *P+Cl* — penicilină, apoi cloramfenicol; *P şi Cl* — penicilină şi cloramfenicol concomitent; *P* — penicilină.

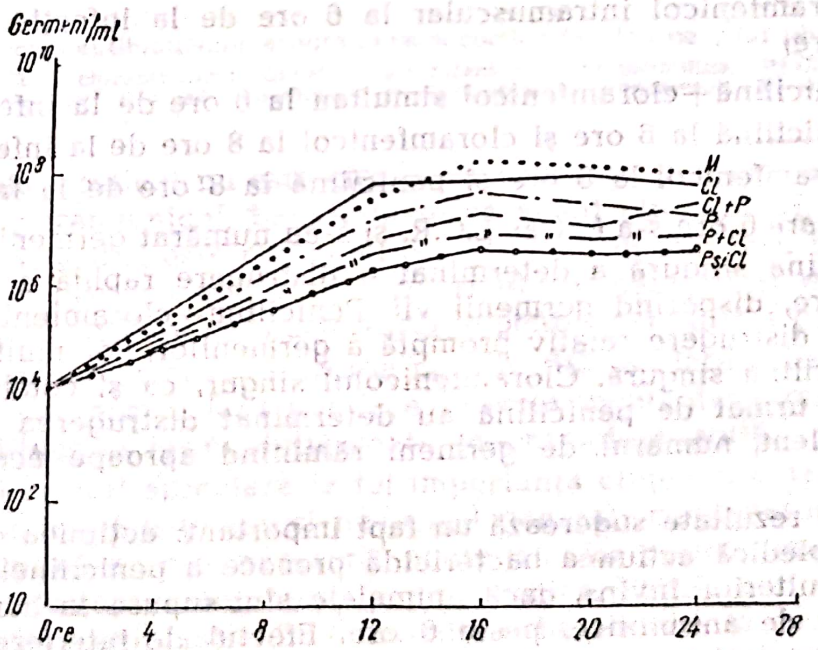


Fig. 21. — Efectul antibioticelor asupra pneumococilor din L.C.R. în faza de dezvoltare lentă (după *Wallace*).

M — martori; *Cl* — cloramfenicol; *Cl+P* — cloramfenicol, apoi penicilină; *P* — penicilină; *P+Cl* — penicilină, apoi cloramfenicol; *P şi Cl* — penicilină şi cloramfenicol concomitent.

Scanned with OKEN Scanner

nism ar putea apărea și în alte infecții cu germeni grampozitivi și în infecții urinare cu bacterii gramnegative.

Antagonismul între penicilină și cloramfenicol a fost dovedit *in vitro* și experimental (174). Astfel, într-un L.C.R. cu 9 000 de polinucleare/mm^3, în care s-au cultivat pneumococi, introducerea după 6 ore a penicilinei singure sau a penicilinei+ (după 1 oră) a cloramfenicolului, produce o distrugere a pneumococilor; cloramfenicolul singur sau cloramfenicol + (după 1 oră) penicilină produc o distrugere mai slabă a pneumococilor. Aceasta demonstrează clar *in vitro* interferența dintre cloramfenicol și acțiunea bactericidă a penicilinei, în perioada de dezvoltare rapidă a germenilor.

Introducerea antibioticelor după 16 ore de la începutul experimentării, atunci cînd populația bacteriană ajunge la un maximum de densitate și se găsește într-o fază de creștere lentă, nici penicilina și nici cloramfenicolul singure sau în combinație nu au acțiune de distrugere bacteriană. Aceasta dovedește că bacteria este mai susceptibilă la bacteriostatice, ca și la bactericide în timpul fazei de înmulțire logaritmică.

Același fenomen de interferență se poate observa și în meningita experimentală. Meningita a fost produsă la cîini prin injecția de endotoxină de Salmonella abortus equi și apoi s-a inoculat pneumococ. După 6 ore de la inocularea cu pneumococ, cîinii au fost tratați cu variate scheme:

— penicilină intramuscular la 6 ore de la infecție și apoi la fiecare 2 ore;

— cloramfenicol intramuscular la 6 ore de la infecție și apoi la fiecare 6 ore;

— penicilină+cloramfenicol simultan la 6 ore de la infecție;

— penicilină la 6 ore și cloramfenicol la 8 ore de la infecție;

— cloramfenicol la 6 ore și penicilină la 8 ore de la infecție.

La fiecare 6 ore s-a extras L.C.R. și s-au numărat germenii.

Penicilina singură a determinat o distrugere rapidă a germenilor după 16 ore, dispărînd germenii vii. Penicilina+cloramfenicol au determinat o distrugere relativ promptă a germenilor, dar mult mai slabă decît penicilina singură. Cloramfenicolul singur, ca și combinația cloramfenicol urmat de penicilină au determinat distrugerea germenilor mult mai lent, numărul de germeni rămînînd aproape același ca la martori.

Aceste rezultate sugerează un fapt important: acțiunea cloramfenicolului împiedică acțiunea bactericidă precoce a penicilinei, dar acest efect este ulterior învins, dacă animalele sînt supuse în continuare la combinația de antibiotice, peste 6 ore. Efectul de interferență a fost astfel demonstrat pentru cel puțin 24 de ore după debutul infecției și 18 ore după instituirea tratamentului cu antibiotice.

Interferarea între antibiotice poate avea o importanță clinică excepțională în situațiile în care distrugerea rapidă și precoce a bacteriei

Scanned with OKEN Scanner

este esențială pentru vindecare. O astfel de situație există probabil în meningita pneumococică. Considerînd posibilitatea de antagonism între aceste antibiotice, este cazul ca ele să nu fie utilizate în combinație, dacă etiologia pneumococică a infecției meningiene a fost stabilită pe frotiu și după focarele de infecție existente.

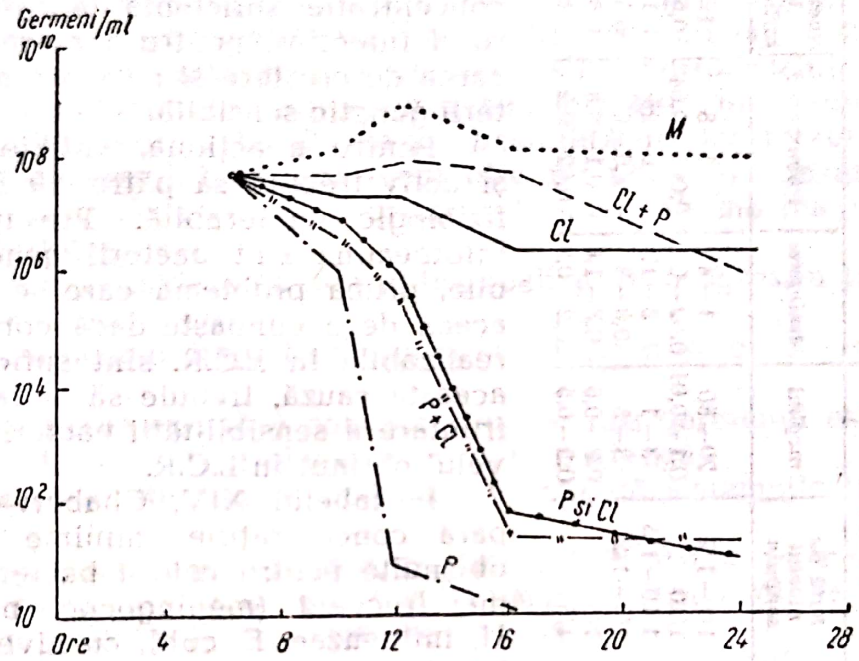


Fig. 22. — Efectul antibioticelor asupra pneumococilor *in vivo* pe cîini (după *Wallace*). *M* — martori; *Cl* — cloramfenicol; *Cl+P* — cloramfenicol, apoi penicilină; *P+Cl* — penicilină, apoi cloramfenicol; *P* și *Cl* — penicilină și cloramfenicol concomitent; *P* — penicilină.

Dacă diagnosticul nu este clar și se consideră necesar să se administreze și cloramfenicol, bănuindu-se ca agent etiologic H. influenzae sau enterobacteriile, este rezonabil de a se institui mai întîi tratamentul cu penicilină (sau un antibiotic bactericid comparabil) și de a amîna tratamentul cu antibioticul bacteriostatic pentru cel puțin 1 oră.

Pentru același motiv, utilizarea nechibzuită în afara spitalului a antibioticelor cu spectru larg pot face infecția meningiană relativ rezistentă la antibiotice, iar evoluția poate deveni nefavorabilă.

Nu toți autorii apreciază la fel importanța clinică a antagonismului între antibiotice. Există totuși un acord general: combinația cloramfenicol+penicilină nu este necesară, poate fi chiar periculoasă și trebuie evitată în tratamentul meningitei pneumococice. Totuși, unii autori (153) aplică această combinație în meningitele bacteriene la început, cînd agentul etiologic nu este încă cunoscut, mai ales la copii, unde este foarte posibil ca agentul etiologic să fie H. influenzae; în acest caz, se recomandă să se administreze cloramfenicol, la început și după cel puțin 1 oră.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIV

Confruntarea titrurilor umorale și a sensibilității bacteriilor pentru diverse tipuri de tratament (40)

	Doza medie zilnică (g sau U.)	Nivel sanguin (mcg/ml)	Nivel în L.C.R. (mcg/ml)				Sensibilitatea bacteriilor (concentrația minimă inhibitorie mcg/ml)			
			Normal		Patologic		Meningococ	Pneumococ	Haemophilus influenzae	E. coli
			Față de nivelul sanguin	mcg/ml	Față de nivelul sanguin	mcg/ml				
Sulfamide	0,50×4	40—100	1/1—1/2	20—80	1/1—1/2	20—80	1—4	1—8	10—20	10—30
Penicilină	1 mil.×4	1—0,1	1/10	0,1—0,01	1/10	0,1—0,01	0,02—0,1	0,005—0,04	0,5—2	20—40
Streptomicină	0,25×2	20—2	1/10	0,5—1	1/10—1/5	3—1	3—12	6—25	1—4	4—16
Cloramfenicol	0,125×4	10—4	1/3—1/2	3,5	1/3—1/2	3—5	0,8—3	1,5—6	0,5—3	3—12
Tetraciclină	0,20×3	3—1	1/10	0,1—0,3	1/5	0,2—0,6	0,8—1,6	0,1—0,8	0,5—3	0,7—6
Eritromicină	0,125×4	3—1	1/10	0,02—0,1	1/5	0,2—0,5	0,2—0,8	0,02—0,2	1—4	100

Eficacitatea antibioticoterapiei în meningitele purulente

Antibioticoterapia urmează legile generale valabile în toate infecțiile (4).

Antibioticele trebuie să atingă o concentrație suficientă la nivelul focarului infecțios, pentru a antrena modificarea de creștere și de viață a unei bacterii genetic sensibilă.

Pentru a acționa, antibioticul liber și activ trebuie să pătrundă în bacteria fiziologic vulnerabilă. Presupunînd că întotdeauna sînt bacterii genetic sensibile, prima problemă care se pune este aceea de a cunoaște dacă concentrațiile realizabile în L.C.R. sînt suficiente; din această cauză, trebuie să se facă o confruntare a sensibilității bacteriilor cu nivelul obținut în L.C.R.

În tabelul XIV, Chabert (40) compară concentrațiile minime inhibitorii obișnuite pentru cele 4 bacterii întîlnite mai frecvent (meningococ, pneumococ, H. influenzae, E. coli), cu nivelul probabil de antibiotic obținut în L.C.R. S-a figurat doza medie pentru un copil cu greutatea de 15 kg, care primește 30—50 mg/kilocorp/zi, pentru majoritatea antibioticelor.

Confruntarea nivelului de antibiotice obținut în L.C.R. cu concentrația minimă inhibitorie a celor mai sensibile bacterii nu oferă prea mult optimism, în ceea ce privește marginea de securitate a majorității tratamentelor. Există impresia că antibioticele se găsesc mai degrabă la limita eficacității lor și că posologiile cele mai forte și căile de introducere cele mai bune pot foarte bine să nu fie suficiente.

Nimeni nu consideră la ora actuală, că bacteriile susceptibile să provoace meningite, sînt toate sensibile la antibioticele administrate. Multe specii bacteriene nu sînt natural sensibile, iar între speciile sensibile, poate există un procent important de tulpini rezistente.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere al comportamentului față de antibiotice, printre germenii care determină meningite se pot distinge două grupe de bacterii:

— meningococul, pneumococul și H. influenzae sînt, în general, sensibile la concentrațiile date în tabelul XIV, puține tulpini fiind genetic rezistente;

— enterococul, stafilococul, enterobacteriile, piocianicul, Listeria, Moraxella etc. sînt germeni la care rezistența este un factor important și frecvent (39). În cazul acestor germeni, sînt indispensabile pentru conducerea tratamentului: cunoașterea sensibilității lor, cunoașterea trecerii antibioticelor în L.C.R., ca și posibilitățile de terapie locală. Problema tratamentului acestor meningite nu poate fi considerată în întregime rezolvată, nici chiar printr-o terapeutică masivă sprijinită sau nu pe antibiogramă.

Unii autori consideră că s-ar putea realiza un progres în tratamentul acestor meningite prin:

— studiul sensibilității bacteriei prin mijloace permițînd o apreciere cantitativă;

— cunoașterea exactă a concentrației la care germenul este sensibil și pe care tratamentul trebuie să caute să o ajungă;

— dozarea antibioticelor în L.C.R., practicată sistematic la fiecare puncție;

— confruntarea concentrației minime inhibitorii a germenului cu nivelul de antibiotic, în fiecare caz în parte, pentru a ghida alegerea antibioticelor, posologia lor și calea de administrare.

În cazurile în care s-au asigurat practic aceste condiții, rezultatele s-au ameliorat evident.

Criterii de apreciere

Aprecierea justă a eficacității tratamentului este de o importanță covîrșitoare pentru evoluția favorabilă a unei meningite purulente. Avînd în vedere gravitatea acestei boli, necesitatea unui tratament urgent și sensibilitatea variabilă la antibiotice a unor germeni, cercetarea atentă a eficacității terapiei devine elementul determinant al evoluției meningitelor. Cercetarea atentă a evoluției este și mai importantă în primele zile de tratament, cînd etiologia nu a fost încă stabilită cu precizie. După ce etiologia a fost stabilită, iar germenul a fost studiat din punct de vedere al sensibilității la antibiotice, tratamentul devine mai bine fundamentat. Dacă nu s-a reușit izolarea germenului, atunci studiul eficacității terapiei trebuie să indice continuarea sau schimbarea tratamentului.

Eficacitatea tratamentului trebuie să fie judecată pe elemente clinice (curbă febrilă, semne meningiene, stare de conștiență) și mai ales biologice (studiul citobacteriologic și biochimic al L.C.R., V.S.H., leucograma) etc.

Semnele clinice sînt primele care arată eficacitatea terapiei. Într-o meningită purulentă la care tratamentul instituit este corespun-

Scanned with OKEN Scanner

zător, eficacitatea se traduce rapid și spectaculos pe plan clinic. Starea generală se ameliorează, dispar fenomenele de agitație, febra scade, vărsăturile și cefaleea dispar, semnele meningiene se atenuează, iar bolnavul începe să se alimenteze.

Pentru a face însă o justă apreciere a eficacității terapiei, studiul clinic trebuie secondat de un studiu biologic, care să confirme aceasta.

Studiul L. C. R. este în acest caz elementul primordial. În primele zile de tratament, examenul L.C.R. trebuie făcut zilnic, apoi pe măsura ameliorării clinice și în raport cu agentul etiologic, acest examen poate fi făcut mai rar.

În aprecierea eficacității terapiei, examenul citologic al L.C.R. ocupă un loc important. Încă din anul 1958, sub conducerea Silviei Bruckner (27), am arătat că în meningitele purulente tratate la timp și cu doze suficiente de antibiotice, scăderea globală a numărului total de elemente și înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare se produce la un interval variabil față de momentul instituirii tratamentului, în funcție de agentul cauzal al bolii și de sensibilitatea lui la antibiotice. Mononuclearele devin la un moment dat singurul element celular prezent în L.C.R. Momentul apariției mononuclearelor, ca și cel al dispariției din L.C.R. sînt diferite după germenul care determină meningita.

În *meningita meningococică*, după 24 de ore de tratament, se produce o scădere globală a numărului de elemente în proporție de 1/2 pînă la 1/3 din numărul inițial, cu apariția de mononucleare între 5—25%. După 48 de ore de tratament, numărul de elemente continuă să scadă, mononuclearele înregistrînd o creștere (10—50 %), atingînd în unele cazuri 80% din totalul elementelor. Imaginea celulară se modifică net după 3 zile de tratament, ajungînd la 100—800 de elemente/mm^3, cu inversiunea formulei celulare, în sensul unei predominanțe mari a mononuclearelor (70—100 %). După 5 zile de tratament, toți bolnavii au în general în L.C.R. sub 100 elemente/mm^3, cu mononucleare 100 %.

În *meningita pneumococică*, după 48 de ore de tratament, nu se observă modificări importante în numărul total de elemente. În formula celulară pot apărea însă cîteva mononucleare (5—10 %). După 48 de ore, numărul global de elemente scade de obicei masiv, iar procentul de mononucleare, variază între 10 și 75 %. În a 4-a zi a tratamentului, L.C.R. devine clar, numărul total de elemente oscilînd între 25 și 500/mm^3, iar în formula celulară predomină mononuclearele (75—100 %). După 6 zile de tratament numărul de elemente a fost sub 100 elemente/mm^3. În cazurile cu evoluție letală, numărul global de elemente a înregistrat în evoluție o scădere, dar în formula celulară au persistat aproape 100% polinuclearele alterate.

În *meningita stafilococică*, evoluția L.C.R. a fost diferită de a celor meningococice sau pneumococice. Scăderea numărului de elemente și înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare s-a făcut într-un timp variabil de la caz la caz, în funcție de sensibilitatea la antibiotice (foarte diferită) a tulpinilor de stafilococ. În cazurile cu stafilococi foarte sensibili, înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare s-a făcut repede,

Scanned with OKEN Scanner

chiar în 48 de ore. În majoritatea cazurilor, dispariţia polinuclearelor s-a făcut lent, aceasta persistînd timp îndelungat, chiar şi pînă în a 13-a zi de tratament. În primele 48 de ore, nu s-au observat deosebiri faţă de meningitele precedente; la cîţiva bolnavi, numărul de elemente a scăzut, iar mononuclearele au apărut în proporţie de 1—40%. Ulterior tabloul celular a fost cu totul deosebit, scăderea numărului global de elemente fiind mai lentă, polinuclearele persistînd multă vreme în formula celulară. Între a 9-a şi a 13-a zi de tratament, mai existau încă 20—45% polinucleare la un număr total relativ mic de elemente, între 90 şi 250/mm^3. În cazurile cu evoluţie letală, nu au apărut de loc mononucleare.

În *meningita cu H. influenzae*, în primele 48 de ore de tratament, scăderea numărului de elemente şi apariţia de mononucleare se face în acelaşi ritm ca şi în meningitele meningococice şi pneumococice. Ulterior, scăderea numărului global, ca şi dispariţia polinuclearelor se fac mai încet. După 6 zile de tratament, unele meningite mai prezentau peste 100 elemente/mm^3, cu 5—20% polinucleare. Înlocuirea totală a polinuclearelor cu mononucleare s-a făcut abia după 8 zile de tratament, iar scăderea elementelor sub 100/mm^3 a survenit după 10 zile de tratament. La această formă, s-a remarcat frecvenţa mai mare a recrudescenţelor, ceea ce a necesitat mărirea dozelor de antibiotice şi prelungirea tratamentului (38, 44).

În *meningitele purulente cu etiologie necunoscută*, evoluţia în L.C.R. s-a făcut tot în sensul înlocuirii progresive a polinuclearelor cu mononucleare, la un interval variabil de la începerea tratamentului, în funcţie probabil de agentul patogen.

În două cazuri de *meningită cu Acinetobacter* (160) am constatat o evoluţie mai deosebită a numărului de elemente şi a formulei celulare în L.C.R. şi anume un număr relativ mic de elemente (în jur de 500/mm^3) şi persistenţa îndelungată a elementelor (300 după 8 zile de tratament, 100 de elemente după 12 zile de tratament. Am constatat la început o predominanţă a mononuclearelor (87 %), apoi a polinuclearelor (62 %) după 4 zile de tratament şi apoi din nou a mononuclearelor. Polinuclearele au persistat timp îndelungat în L.C.R., chiar la un număr mic de elemente (în a 12-a zi de tratament, la 100 elemente 8 erau polinucleare).

Cunoaşterea şi urmărirea evoluţiei formulei celulare în L.C.R. prezintă mare importanţă pentru aplicarea şi durata antibioticoterapiei, deoarece oferă date mai importante decît studiul numărului global de elemente. Rapiditatea scăderii numărului global de elemente este în funcţie de numărul iniţial, în timp ce evoluţia formulei celulare este în funcţie de răspunsul la tratamentul cu antibiotice (29).

Apariţia mononuclearelor în L.C.R. indică un răspuns bun la tratament, chiar dacă numărul global de elemente este încă ridicat. Persistenţa polinuclearelor în L.C.R. după a treia zi de tratament în meningitele meningococice şi pneumococice şi după a 5-a zi în cele cu

Scanned with OKEN Scanner

H. influenzae, indică fie o administrare incorectă a antibioticelor (vărsături, neglijență), fie o nepotrivire în dozaj sau în calitatea lor.

Studiul paralel al evoluției numărului total de elemente cu cel al evoluției formulei celulare prezintă importanță cu mult mai mare în interpretarea răspunsului la antibiotice în meningitele purulente cu germeni neizolați, în care nu se poate stabili sensibilitatea agentului patogen la antibioticele administrate.

Într-un caz de meningită salmonelozică, Silvia Bruckner și colab. (32), au observat în L.C.R., normalizat chimic și citologic, prezența de *forme L* (trofoblaști) și persistența lor sub tratament. Suprimarea tratamentului a fost urmată de recădere, cu creșterea marcată a rezistenței germenilor și moarte. Cercetarea cu atenție a prezenței formelor L ar putea fi deci un indiciu de persistență a unui focar infecțios și deci de continuarea tratamentului în aceste meningite.

Studiul biochimic al L.C.R. poate oferi date foarte utile în aprecierea eficacității terapiei. Am urmărit evoluția constantelor biochimice în meningite de diverse etiologii, unele cu evoluție favorabilă, altele cu evoluție letală. Este demonstrativă evoluția constantelor biochimice spre normalizare, la meningitele cu evoluție favorabilă. În evoluția lor spre valori normale, în aceste meningite, constantele biochimice care au crescut, scad, iar cele care au scăzut, cresc, și în final, o dată cu normalizarea L.C.R. și vindecarea clinică, curbele biochimice se apropie de normal (fig. 23, 26).

Dimpotrivă, în meningitele cu evoluție letală, valorile constantelor biochimice au rămas tot timpul departe de valorile normale (fig. 24, 25).

Valoarea inițială și dinamica unor constante biochimice și-au dovedit atît valoarea diagnostică, cît și valoarea în aprecierea evoluției în meningitele purulente. Din multiplele constante biochimice în L.C.R., pe care le-am studiat, 6 pot fi considerate foarte utile în aprecierea evoluției unei meningite purulente: albumina, glucoza, clorul, acidul lactic, acidul piruvic și acidul ascorbic. Aceste constante sînt, de obicei, modificate în condiții patologice similare și pot da indicații foarte prețioase. Titrul acestora evoluează paralel cu procesul patologic și indică cu exactitate evoluția favorabilă sau nefavorabilă a meningitei.

În fața unei valori biochimice în L.C.R. care evoluează spre normal, există certitudinea că tratamentul instituit este cel indicat, că procesul patologic este în regresie și că se poate sconta pe o evoluție bună. Dimpotrivă, dacă aceste valori biochimice în L.C.R. rămîn departe de normal, se poate aprecia că tratamentul este necorespunzător (calitativ sau cantitativ) sau că el nu este administrat corect. În această situație, nu se poate spera o evoluție favorabilă și atitudinea terapeutică trebuie revizuită. În cazul cînd valoarea acestor constante nu tinde să se normalizeze nici după modificarea tratamentului, este o dovadă că procesul

Scanned with OKEN Scanner

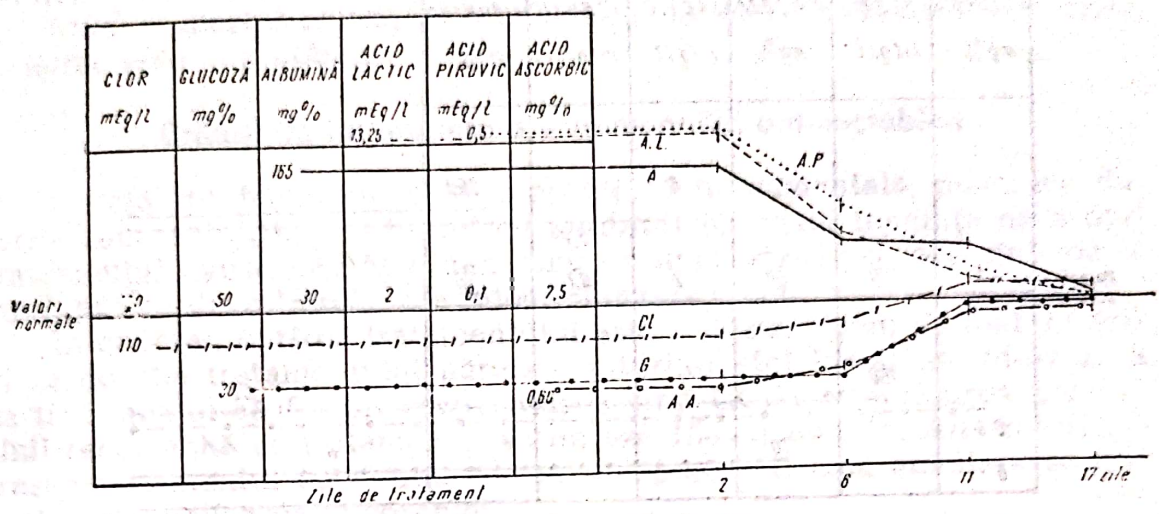


Fig. 23. — Evoluția constantelor biochimice în L.C.R. într-un caz de meningită meningococică vindecată (I. C., în vîrstă de 11 ani).

Cl — clor; *G* — glucoză; *A* — albumină; *A.L.* — acid lactic; *A.P.* — acid piruvic; *A.A.* — acid ascorbic. În a 11-a zi de tratament, normalizarea constantelor biochimice.

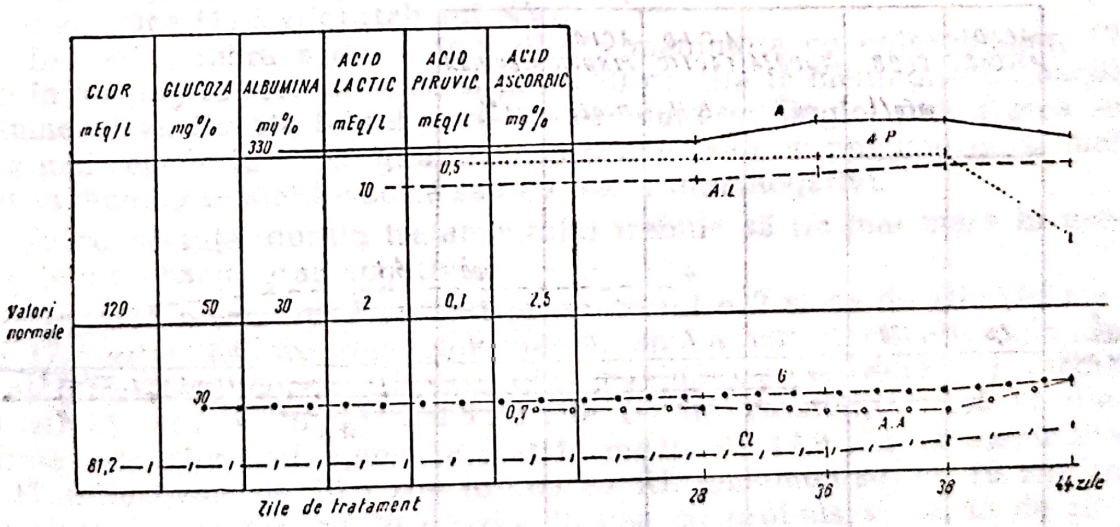


Fig. 24. — Evoluția constantelor biochimice în L.C.R. într-un caz de meningită colibacilară, cu evoluție letală (E. A., nou-născut de 19 zile).

Cl — clor; *G* — glucoză; *A* — albumină; *A.L.* — acid lactic; *A.P.* — acid piruvic; *A.A.* — acid ascorbic. Toate constantele biochimice s-au menținut la valori depărtate de cele normale.

Scanned with OKEN Scanner

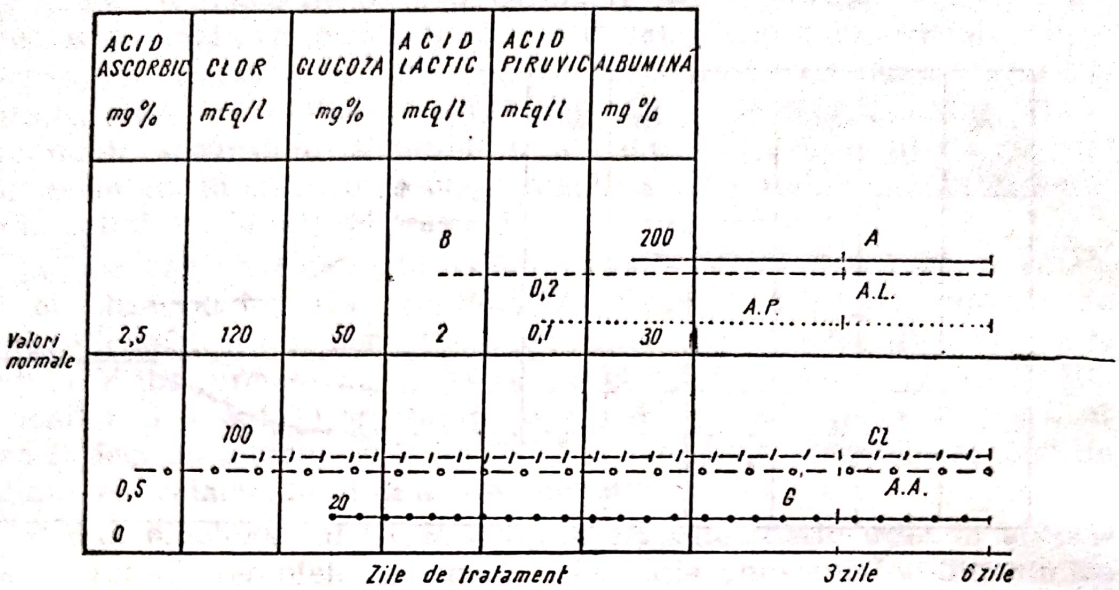


Fig. 25. — Evoluția constantelor biochimice în L.C.R. într-un caz de meningită tuberculoasă cu evoluție letală (I.M., în vîrstă de 6 luni).

A — albumină; *A.L.* — acid lactic; *A.P.* — acid piruvic; *Cl* — clor; *A.A.* — acid ascorbic; *G* — glucoză. Toate constantele biochimice s-au menținut la valori depărtate de cele normale.

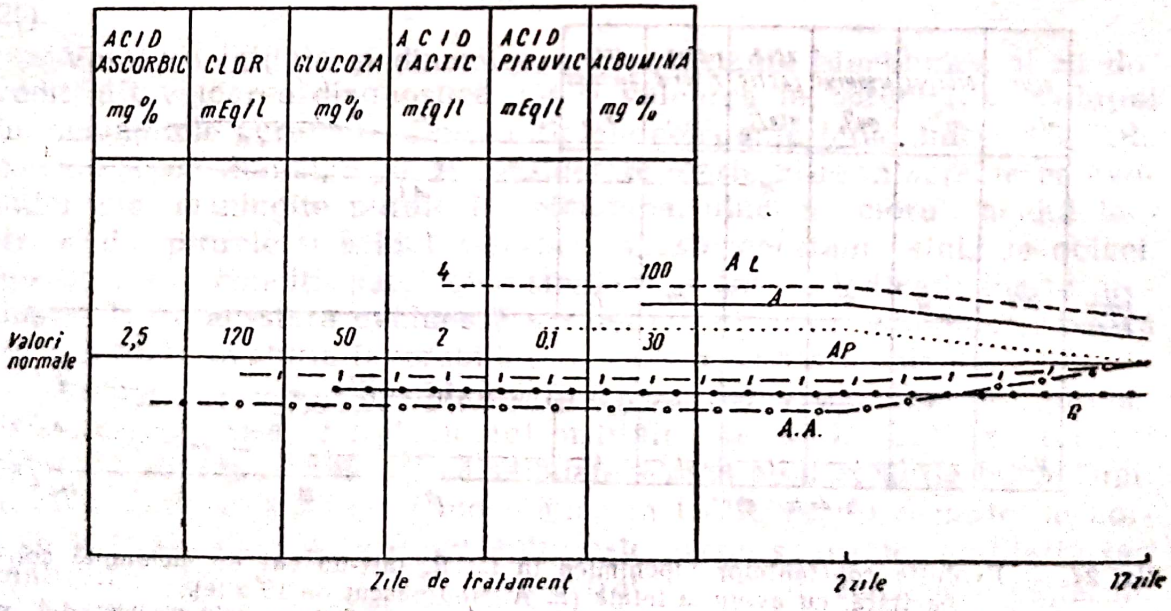


Fig. 26. — Evoluția constantelor biochimice în L.C.R. într-un caz de meningită urliană vindecată (C. L., în vîrstă de 7 ani).

A. — albumină; *A.L.* — acid lactic; *A.P.* — acid piruvic; *Cl* — clor; *A.A.* — acid ascorbic; *G* — glucoză. Date biochimice normale.

Scanned with OKEN Scanner

patologic nu poate fi stăpînit și că evoluția meningitei va fi defavorabilă.

Studiul acestor constante biochimice are deci o valoare foarte mare, în aprecierea evoluției meningitelor.

Criterii de întrerupere a tratamentului antimicrobian

Durata tratamentului este o problemă fundamentală, deoarece datorită succesului rapid, obținut cu antibiotice, există tendința de a opri tratamentul foarte devreme, iar riscurile unei opriri precoce sînt foarte mari, putînd duce la reluarea infecției meningiene.

În general, oprirea tratamentului este o decizie greu de luat. În privința duratei tratamentului părerile autorilor sînt împărțite. Ideal ar fi ca tratamentul să fie întrerupt atunci cînd L.C.R. este riguros normal. Unii recomandă ca tratamentul să dureze 15—21 de zile. Alți autori întrerup tratamentul cu antibiotice la o săptămînă după ameliorarea clinică și normalizarea glicorahiei.

Studiul făcut pe 200 de cazuri de meningite purulente (346), în privința datelor clinice și de laborator care ar putea indica momentul cel mai potrivit pentru întreruperea tratamentului antibacterian, furnizează informații foarte interesante. Dintre semnele clinice, au fost analizate febra și semnele meningiene, considerînd că dispariția lor ar putea fi un indiciu prețios pentru oprirea tratamentului antibacterian.

Febra a durat, în general, între 1 zi și 38 de zile (în medie 15,7 zile). Ea a variat după etiologie, fiind de durată mai mică în meningita meningococică (15 zile), în meningita cu enterococ (7 zile, cu oscilații de la 2 la 12 zile), în meningita cu H. influenzae (10,5 zile) și în meningita pneumococică (11,5 zile) (tabelul XV).

În medie, febra a durat 16,5 zile în meningita cu enterobacter, 17 zile în meningita stafilococică și peste 20 de zile în meningita cu bacili gramnegativi. Durata febrei variază deci după etiologie; vindecarea se face mai repede în meningita cu meningococ sau cu pneumococ și mai lent în meningita stafilococică sau cu bacili gramnegativi.

În consecință, durata tratamentului trebuie să fie mai mare în meningitele cu bacili gramnegativi.

Semnele meningiene au fost prezente între 2 și 45 de zile (în medie 17,3 zile). Durata semnelor meningiene a variat cu etiologia. În meningita meningococică, semnele meningiene au durat în medie 8,9 zile, în cea pneumococică 11,4 zile, iar în cea stafilococică 11 zile. Durata semnelor meningiene a fost în medie de 17,9 zile în meningita cu H. influenzae, de 16,5 zile în cea cu Kl. pneumoniae, de 19 zile în cea cu enterobacter, de 30 de zile în cea cu proteus și de 45 de zile în cea colibacilară.

Durata semnelor meningiene este mai scurtă în meningita meningococică și pneumococică și mai lungă în meningitele cu bacili gramnegativi, indicînd prin aceasta o durată mai lungă a procesului de vindecare și deci necesitatea unei terapii mai îndelungate cu antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XV

Durata febrei, a semnelor meningiene şi durata normalizării numărului de elemente (Nr. el.) şi formulei leucocitare (F.L.) în L.C.R. în meningite purulente vindecate

Agent etiologic	Durata febrei		Durata semnelor meningiene		Durata de normalizare a Nr. el. şi F.L.	
	Nr. cazuri	Nr. zile (media)	Nr. cazuri	Nr. zile (media)	Nr. cazuri	Nr. zile (media)
Meningococ	34	6,5	40	8,9	41	9,3
Pneumococ	18	11,5	17	11,4	19	12,1
Enterococ	2	7,0	2	12,5	2	9,0
Stafilococ	2	17,0	2	11,0	2	22,5
H. influenzae	4	10,5	5	17,9	5	24,5
Kl. pneumoniae	1	15,0	2	16,5	2	17,0
Enterobacter	2	16,5	1	19,0	2	18,5
Colibacil	1	14,0	1	45,0	1	43,0
Salmonele	2	26,0	1	10,0	2	16,5
Proteus	2	29,5	1	30,0	—	—
Acinetobacter	—	—	1	15,0	1	18,0
Necunoscut	43	9,8	48	10,9	52	13,3
Total:	111	15,7	121	17,3	129	18,5

Normalizarea numărului de elemente şi a formulei celulare în L.C.R. a survenit în general între 3 şi 45 de zile (în medie 18,5 zile), variind în raport cu etiologia.

În meningita meningococică a durat 9,3 zile, în meningita cu enterococ — 9 zile, în meningita pneumococică — 12 zile, în meningita stafilococică — 22,5 zile şi în cea cu H. influenzae — 24,5 zile. În meningitele cu bacili gramnegativi, normalizarea citologică a durat 16,5 zile în meningita cu salmonele, 17 zile în meningita cu Kl. pneumoniae şi în cea cu acinetobacter, 43 de zile în meningita cu colibacili. Durata variabilă în raport cu etiologia, indică deci necesitatea variabilă a prelungirii tratamentului (tabelul XV).

Normalizarea clorurahiei, glicorahiei şi albuminorahiei în L.C.R. (tabelul XVI) a variat cu etiologia. Astfel, normalizarea lor s-a produs în 5 zile în meningita cu enterococ, în 7,4—7,8 zile în meningita meningococică, în 10,1—11,6 zile în meningita pneumococică. Normalizarea a survenit mai lent în 22,5 zile în meningita stafilococică şi în 18,5—48 de zile în meningitele cu bacili gramnegativi.

În raport cu durata normalizării acestor constante biochimice în L.C.R., reiese necesitatea unui tratament îndelungat cu antibiotice în meningita stafilococică şi în cea cu bacili gramnegativi.

Durata vindecării clinice a fost variabilă în raport cu etiologia. În meningita meningococică vindecarea clinică a survenit în medie după 11 zile de tratament, în meningita pneumococică în medie după 12,9 zile de tratament, în meningita stafilococică în medie după 23 de zile de

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVI

Durata de normalizare a clorurahiei, a glicorahiei și a albuminorahiei în meningitele purulente vindecate

Agent etiologic	Durata de normalizare a clorurahiei		Durata de normalizare a glicorahiei		Durata de normalizare a albuminorahiei	
	Nr. cazuri	Nr. zile (media)	Nr. cazuri	Nr. zile (media)	Nr. cazuri	Nr. zile (media)
Meningococ	29	7,4	26	7,8	27	7,8
Pneumococ	17	10,1	17	11,6	17	11,2
Enterococ	2	5,0	2	5,0	2	5,0
Stafilococ	1	31,0	2	22,5	2	22,5
H. influenzae	5	32,7	5	33,6	5	33,6
Kl. pneumoniae	2	17,0	2	17,0	2	17,0
Enterobacter	2	18,5	2	18,5	2	18,5
Colibacil	1	30,0	1	43,0	1	43,0
Salmonele	1	24,0	1	24,0	1	24,0
Proteus	1	48,0	1	48,0	1	48,0
Acinetobacter	1	11,0	1	11,0	1	11,0
Necunoscut	40	9,8	40	10,3	40	10,7
Total:	102	20,4	100	21,0	101	21,0

tratament, iar în meningita cu H. influenzae în medie după 31,5 zile de tratament. În meningita cu bacili gramnegativi, vindecarea clinică a survenit după un număr variabil de zile de tratament. Astfel, în meningitele cu Kl. pneumoniae a survenit după 17 zile de tratament, în meningita cu enterobacter după 19 zile de tratament, în meningita cu salmonele după 26 de zile de tratament, în meningita cu colibacil după 30 de zile de tratament, în meningita cu proteu după 58 de zile de tratament.

În general, există o diferență între durata vindecării clinice și durata spitalizării. Această diferență provine din necesitatea tratamentului focarelor septice, care au constituit punctul de plecare al infecției meningelor, sau din necesitatea de tratament mai îndelungat pentru meningitele cu posibilități de recădere. Tratamentul focarelor septice: pulmonar, otic, mastoidian, sinuzal, osos, cutanat se impune ca o regulă elementară în tratamentul meningitelor purulente secundare.

Durata normalizării leucogramei din sîngele periferic, ca și celelalte semne clinice și de laborator a variat în raport cu etiologia, fiind mai mică în meningita meningococică (10,6 zile), în meningita cu enterococ (9,5 zile) și cu pneumococ (13,9 zile) și mai lungă în meningita stafilococică (21 zile) și, în general, mai lungă în meningitele cu bacili gramnegativi (pînă la 57 de zile). Normalizarea leucogramei concordă cu normalizarea celorlalte semne clinice și de laborator.

Evoluția spre normalizare a diverselor semne clinice și de laborator în meningitele purulente în raport cu etiologia și cu durata tratamentului pînă la vindecarea clinică, a fost figurată în tabelul XVII.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVII

Evoluţia spre normalizare a diverselor semne clinice şi de laborator în meningitele purulente vindecate

Agent etiologic	Durata de normalizare (media) în zile							Zile de tratament pînă la vindecarea clinică
	Febra	Semne meningiene	Nr. el. şi F.L. în L.C.R.	Clorurahia	Glicorahia	Albuminorahia	NL şi FL în sînge	
Meningococ	6,5	8,9	9,3	7,4	7,8	7,8	10,6	11,0
Pneumococ	11,5	11,4	12,1	10,1	11,6	11,2	13,9	12,9
Enterococ	7,0	12,5	9,0	5,0	5,0	5,0	9,5	13,5
Stafilococ	17,0	11,0	22,5	31,0	22,5	22,5	21,0	23,0
H. influenzae	10,5	17,19	24,5	32,7	33,6	33,6	23,2	31,5
Kl. pneumoniae	15,0	16,5	17,0	17,0	17,0	17,0	18,0	17,0
Enterobacter	16,5	19,0	18,5	18,5	18,5	18,5	16,0	19,0
Colibacil	14,0	45,0	43,0	30,0	43,0	43,0	38,0	30,0
Salmonele	26,0	10,0	16,5	24,0	24,0	24,0	20,0	26,0
Proteus	29,5	30,0	—	48,0	48,0	48,0	57,0	58,0
Acinetobacter	—	15,0	18,0	11,0	11,0	11,0	18,0	8,0
Necunoscut	9,5	10,9	13,3	9,8	10,3	10,7	15,6	12,7
Media	15,7	17,3	18,3	20,4	21,0	21,0	21,7	21,9

Se remarcă o concordanţă între valoarea duratei de normalizare a diverselor semne clinice şi de laborator, în cadrul aceloraşi etiologii. De exemplu (în medie), în meningita meningococică febra durează 6,5 zile, semnele meningiene — 8,9 zile, normalizarea biochimică a L.C.R. — 7,8 zile, normalizarea citologică — 9,3 zile, normalizarea leucogramei — 10,6 zile, iar vindecarea clinică survine după 11 zile. Aceasta denotă că aceste criterii de stabilire a vindecării sînt toate conforme cu realitatea şi pot fi utile în stabilirea momentului de întreruperea tratamentului cu antibiotice.

O menţiune specială merită formula celulară a L.C.R. În ceea ce priveşte momentul suprimării tratamentului, Silvia Bruckner şi colab. (58) au arătat că urmărirea formulei celulare a L.C.R. dă indicaţii preţioase în acest sens. Se observă frecvent, multă vreme după vindecarea clinică aparentă a meningitei, persistenţa în L.C.R. a unui număr relativ ridicat de elemente, de obicei sub 100/mm^3, dar numai mononucleare. În aceste cazuri, suprimarea tratamentului nu a fost urmată de recăderi, dacă nu existau focare supurate de vecinătate care să favorizeze reînsămînţarea meningelui, cum se întîmplă în meningita pneumococică şi în cea stafilococică secundare de obicei unor focare otice, osoase sau pulmonare la distanţă.

În general, momentul cînd se poate considera vindecată o meningită şi deci cînd se poate suprima tratamentul este diferit după etiologia meningitei. În meningita meningococică vindecată clinic, întreruperea tratamentului în cazurile care au mai prezentat o uşoară reacţie

celulară (pînă la 100 de elemente/mm^3), reprezentate exclusiv prin mononucleare, nu a fost urmată de recădere. În meningitele pneumococice și în cele stafilococice, suprimarea tratamentului poate fi făcută la aceeași imagine a L.C.R., numai dacă s-a produs vindecarea focarului primar care a determinat meningita. Persistența în formula citologică a L.C.R. a polinuclearelor, chiar într-un număr mic de elemente (sub 100/mm^3) indică posibilitatea unei recăderi și necesită continuarea tratamentului. În meningita cu H. influenzae, tratamentul trebuie efectuat pînă la normalizarea completă a L.C.R., deoarece s-au observat recrudescențe.

Din datele prezentate, reiese că într-adevăr oprirea tratamentului antibacterian este o decizie greu de luat. Această decizie trebuie luată după un studiu atent al bolnavului, după coroborarea tuturor datelor clinice și de laborator, care pot oferi indicații din acest punct de vedere.

Se poate opri tratamentul cu antibiotice la un bolnav cu meningită, după ce starea generală s-a ameliorat, vărsăturile au încetat, febra a scăzut, semnele meningiene au dispărut, iar studiul citologic și biochimic al L.C.R. oferă date suficiente de ameliorare netă sau de vindecare, iar în meningitele secundare după vindecarea focarului septic primar, cînd acesta a fost depistat.

Cînd focarul septic primar nu a fost evidențiat, se vor urmări cu și mai mare atenție criteriile indicate mai sus.

Asocierea hormonilor corticoizi la antibioticoterapie

Oportunitatea acestui tratament este mult dezbătută (154). Foarte recent, într-un studiu publicat de un spital din Danemarca, se arată hotărîrea de a asocia în toate meningitele pneumococice tratamentul cu hormoni corticoizi.

Alți autori consideră acest tratament inutil sau chiar nociv. Weissman (177), Voiculescu și Bocîrnea (169), Gavrilă și colab. (64, 65, 66) consideră tratamentul cu hormoni corticoizi un adjuvant prețios în tratamentul meningitelor purulente, forme grave și medii. Existența în cursul meningitelor a fenomenelor edematoase și inflamatoare, cu efect hipoxic deosebit de nociv asupra celulei nervoase, fac ca utilizarea corticoterapiei să fie necesară. În general, cura cu hormoni corticoizi este bine să fie de scurtă durată; în acest caz nu există pericolul efectelor secundare nedorite. Se indică, pe cale generală, 150—200 mg/24 de ore de hemisuccinat de hidrocortizon sau 40—60 mg/24 de ore de deltacortizon (64).

Rosdahl și colab. (140), obținînd rezultate bune, utilizează întotdeauna în meningita pneumococică tratamentul cu hormoni corticoizi.

Silvia Bruckner și colab. (33) obțin rezultate neconcludente cu tratamentul cu corticoizi în meningitele purulente ale copilului. Proporția de cazuri vindecate nu a fost mai mare la cei care au primit hormoni

Scanned with OKEN Scanner

corticoizi, dar asocierea lor în perfuzii intravenoase în caz de șoc endotoxic sau de erupții hemoragice cu insuficiență circulatorie periferică s-a dovedit utilă; injectarea intrarahidiană de corticoizi, în cîteva cazuri trenante, a dus la clarificarea rapidă a L.C.R.

În meningita purulentă a nou-născutului, Delaitre și colab. (53) utilizează sistematic corticoizi, deoarece cresc puterea antiinfecțioasă a antibioticelor și pot diminua formarea blocajelor.

Schmuziger și Wegeman (147) consideră inutilă și chiar periculoasă asocierea corticoizilor în tratamentul meningitelor purulente. Totuși, recunosc că este necesară în septicemiile meningococice cu colaps. De asemenea, administrarea locală de hemisuccinat de hidrocortizon, este considerată utilă pentru evitarea cloazonărilor și a blocajului și, uneori, în meningitele trenante (33, 129, 169).

Justificarea aplicării hormonilor corticoizi în meningitele acute purulente ar fi următoarea:

— rol substitutiv, pentru corectarea insuficienței suprarenale din cursul infecției meningococice severe și din cursul altor meningite severe;

— acțiune antiinflamatoare prin diminuarea edemului, creșterea rezistenței capilare, atenuarea reacției fibroblastice și conjunctive cu evitarea cloazonărilor și a sechelelor, mai ales în meningita pneumococică. Atenuarea reacției fibroblastice și conjunctive și a formării de exsudat contribuie nu numai la combaterea unor complicații și sechele, dar și la potențarea acțiunii antimicrobiene a antibioticelor;

— acțiune antitoxică, în special față de endotoxine, prin creșterea rezistenței capilare și prin combaterea toxemiei.

Tratamentul cu hormoni corticoizi se poate face atît pe cale generală, cît și pe cale locală.

Am aplicat tratamentul cu hormoni corticoizi (157) într-o serie de meningite. În meningita meningococică din 91 de bolnavi tratați cu corticoizi s-au vindecat 80, comparativ cu un lot de 98 de bolnavi netratați cu corticoizi, din care s-au vindecat 88. Deci nu apar deosebiri apreciabile la cei tratați cu corticoizi față de cei netratați.

În meningita pneumococică, au fost tratați cu corticoizi 59 de bolnavi, dintre care s-au vindecat 24, față de 72 bolnavi netratați cu corticoizi, dintre care s-au vindecat 44. La fel, nu rezultă un efect favorabil al corticoterapiei.

În meningita colibacilară, corticoterapia a fost aplicată în 3 cazuri, din care 2 au decedat.

Din aceste date, rezultă că administrarea corticoizilor în meningitele purulente nu este urmată de efecte pozitive evidente. Proporția de cazuri vindecate nu este în general mai mare la bolnavii tratați cu corticoizi.

Totuși, asocierea corticoizilor pare necesară în cazurile grave cu șoc endotoxic, cu erupții hemoragice (18) sau cu insuficiență circulatorie periferică. Corticoterapia poate fi aplicată numai în meningite cu germeni identificați, cu sensibilitate cunoscută, la care antibioticele ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrate acționează în mod eficace asupra lor. De asemenea, administrarea intrarahidiană a hemisuccinatului de hidrocortizon este utilă, pentru evitarea cloazonărilor și a blocajului, în meningitele pneumococice sau în alte meningite trenante.

Terapia cu heparină în meningococemia fulminantă

Meningococemia fulminantă are prognostic nefavorabil, cu un mare procent de mortalitate. Variate măsuri terapeutice, utilizarea antibioticelor, a substanțelor vasopresoare și a corticoizilor nu au schimbat în mod apreciabil evoluția (102, 107, 119).

Demonstrarea recentă a existenței unei coagulopatii intravasculare în această boală (1,69) a determinat diverși autori să utilizeze terapia anticoagulantă. Evidența coagulopatiei intravasculare a fost confirmată prin trombopenie, prelungirea timpului de protrombină și scăderea titrului de fibrinogen în plasmă. Heparina a fost administrată intravenos în general precoce, în cantitate de 100 u./kilocorp, uneori în doze repetate de 3—4 ori/zi.

Rezultatele terapiei cu heparină în meningococemia fulminantă nu au fost încurajatoare. Proporția de supraviețuiri a rămas foarte mică. Este posibil ca heparina să aibe efecte favorabile în prevenirea consecințelor coagulopatiei intravasculare la bolnavii care supraviețuiesc.

Profilaxia activă a meningitelor acute bacteriene

Creșterea importantă a morbidității prin meningite purulente, aspect întîlnit în aproape toate țările lumii, a pus problema găsirii unor soluții pentru prevenirea activă a acestor infecții.

Preocupările cercetătorilor s-au îndreptat în special pentru descoperirea unor produse profilactic active, în ceea ce privește meningita acută meningococică (meningită cerebrospinală epidemică), care poate produce mici focare epidemice sau mai rar, chiar epidemii întinse. De asemenea, avînd în vedere frecvența și gravitatea meningitei pneumococice, există preocuparea astăzi și pentru găsirea unor metode de profilaxie activă a acestei infecții.

Problema profilaxiei meningitei meningococice este mai veche (12, 172). Atenția cercetătorilor s-a îndreptat la început asupra purtătorilor de meningococ. Chimioprofilaxia cu sulfamide aplicată în 1940 a reușit să scadă procentul purtătorilor cu 5—10% dar mai tîrziu, eficiența acestei metode a scăzut și mai mult prin apariția unor meningococi rezistenți la sulfamide. Interesul pentru chimioprofilaxia cu sulfamide a diminuat apoi și mai mult prin creșterea frecvenței apariției sensibilizărilor la sulfamide (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, colagenoze). Recent s-a utilizat rifampicina pentru stilizarea purtătorilor de meningococ. În această situație se preferă profilaxia cu penicilină, care nu poate fi aplicată decît în colectivități închise.

Scanned with OKEN Scanner

Încă din 1965 au fost preparate 2 vaccinuri antimeningococice. În Franţa, a fost preparat un vaccin din tulpini de meningococ grupa A, cu aplicare intradermică. În Canada, prin liza enzimatică, s-a preparat un vaccin cu aplicare subcutanată. Ambele vaccinuri au fost utilizate în Africa, fără a se putea trage o concluzie sigură asupra efectului preventiv.

În ultimul timp, s-a preparat un vaccin antimeningococic din antigenul polizaharidic al meningococului, antigen responsabil de producerea anticorpilor protectori. Antigenul polizaharidic este specific pentru fiecare din cele 3 tipuri de meningococ (A, B şi C). Protecţia este specifică numai faţă de meningococii din grupul respectiv. Se urmăreşte realizarea unui triplu vaccin cu cele 3 antigene polizaharidice A, B şi C. Astfel, cercetătorii din S.U.A. au reuşit să obţină polizaharizii specifici necesari preparării unui vaccin.

Constituţia chimică a polizaharidului meningococului:

— de tip A este N acetyl-O-acetil mannosamin fosfat;

— de tip C este N acetyl-O-acetil neuraminic acid;

— de tip B este N acetyl-neuraminic acid.

Aceste polizaharide sînt specifice de grup (73).

Polizaharidele meningococilor din grupul A şi C, de greutate moleculară mare, nu au o toxicitate importantă pentru şoareci şi cobai, conţinînd cantităţi neglijabile de endotoxine active biologic. Acestea s-au dovedit foarte imunogene la 6 voluntari umani. Anticorpii produşi aparţin imunoglobulinelor IgG, IgM şi IgA, dovedind o mare putere meningococidă în prezenţa complementului (74).

Polizaharidele meningococice purificate, administrate la om, au dezvoltat în serul celor inoculaţi o activitate hemaglutinantă şi bactericidă (75).

Desigur că în perioada ce urmează, există premisele create pentru a se realiza un vaccin polivalent antimeningococic, utilizabil în prevenirea activă a meningitei meningococice.

Evoluţia meningitelor acute bacteriene

Noţiuni generale

Cu toată introducerea în tratament a sulfamidelor şi a antibioticelor, meningita purulentă a rămas o boală cu prognostic sever (115). Înainte de era antibioticelor proporţia de decese ajungea la 80%. Astăzi, media de decese în lume variază între 11—39%.

În general, prin antibioticoterapie, meningitele purulente pot evolua clinic în diverse feluri:

Meningitele rapid curabile constituie modalitatea de evoluţie în majoritatea meningitelor purulente; frecvenţa lor creşte o dată cu îmbogăţirea terapiei cu antibiotice. În evoluţia clinică a acestor meningite, se remarcă scăderea febrei, creşterea curbei ponderale la nou-năs-

Scanned with OKEN Scanner

cuți și copii mici, dispariția în 1—2 zile a tulburărilor de comportament, a agitației. Semnele meningiene persistă cîteva zile, apoi se atenuează și dispar.

Evoluția L.C.R. arată o clarificare rapidă a aspectului și scăderea presiunii; sterilizarea bacteriologică a L.C.R. se produce în 2—3 zile. Numărul de elemente din L.C.R. scade, în medie, pînă la 100 în 4 zile; în a doua săptămînă de tratament ajunge la normal. În ceea ce privește formula leucocitară a elementelor din L.C.R., se remarcă scăderea numărului de polinucleare alterate, persistența polinuclearelor intacte, iar apoi scăderea procentuală în general a polinuclearelor, care sînt treptat înlocuite de mononucleare. Albuminorahia scade rapid, dar poate persista cîteva săptămîni între 50—100 mg%, mai ales la sugari.

Electroencefalograma se normalizează în 10—20 de zile.

Meningitele rapid mortale sînt acelea în care moartea se produce în mai puțin de 15 zile. În aceste forme se pot întîlni meningite supraacute sau fudroaiante, cu suferință encefalică gravă, cu fenomene de septicemie sau purpură fulminantă, în care moartea se produce rapid, în cîteva ore pînă la cîteva zile. O altă formă de meningită rapid mortală este aceea în care se produce o agravare progresivă, evoluînd către caşexie și comă; este determinată de obicei de germeni rezistenți la antibiotice.

Meningitele prelungite au o evoluție mai lungă de 15 zile. Prognosticul este sever, deoarece 1/4—1/3 din cazuri evoluează letal, iar 1/2 din copii rămîn cu sechele. Acest tip de meningită care apare mai ales în prima copilărie, este determinată mai des de pneumococ sau de H. influenzae. Evoluția gravă se datorește întîrzierii aplicării unui tratament adecvat, reinfecției meningiene sau unui accident intercurent (cloazonarea meningitei, revărsatul subdural, piocefalie etc.).

Meningita cu reșute este caracterizată prin reluarea semnelor clinice de meningită, după o perioadă de ameliorare evidentă. Reșuta poate fi infecțioasă și în acest caz L.C.R. redevine purulent; aceasta se datorește, în general, unei micșorări sau unei opriri prea rapide a tratamentului cu antibiotice. În fața unei astfel de reșute, medicul trebuie să se gîndească și la posibilitatea unei infecții iatrogene. Reșuta meningitei se poate datori și iritației produse local de antibiotice, intrarahidian, cînd leucocitele din L.C.R. sînt în proporție mică, polinucleare (intacte) și în rest limfocite. În acest caz, se renunță la tratamentul cu antibiotice intrarahidian. În reșuta infecțioasă, se reia tratamentul cu antibioticele indicate.

Mortalitatea

Mortalitatea globală și factorii care o influențează

Mortalitatea globală variază cu perioada relatată, cu regiunea geografică, cu etiologia, cu vîrsta etc.

Valoarea mortalității globale prezentate de autori în lucrările publicate, este variabilă (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Mortalitatea în meningitele purulente

Autor	Anul publicării	Locul	Grupa vîrstă	Mortalitatea %							
				Meningococ	Pneumococ	Haemophilus infl.	Streptococ	Stafilococ	Alți germeni	Germeni necunoscuți	Total
MOZZICONACCI	1960	Franța	Copii	4	25	16	50	50	38	16	18,9
RAPIN	1962	Franța	Adulți	13	53	—	—	60	75	22	31,2
QUAADE	1962	Scandinavia		3	17	9	37	60	50	11	11,3
VOICULESCU	1967	România.	Adulți	7	40	—	—	—	—	—	27,4
BRUCKNER SILVIA	1968	România	Copii	10	46	42	0	50	56	21	25,4
GEEFHUYSEN	1960	Africa de Sud	Copii	14	39	12	—	—	—	69	25,6
EIGLER	1961	S.U.A.	Toate vîrstele	8	18	11	10	22	59	12	17,3
CARPENTER	1962	S.U.A.		13	59	18	33	62	71	27	39,7
DODGE	1965	S.U.A.		15	29	8	46	77	66	10	24

Foarte mulți autori sînt preocupați de studiul factorilor care influențează nefavorabil prognosticul meningitelor purulente (106, 151). Cunoscînd acești factori ar fi poate posibil, ca atenția să fie îndreptată cu mai multă intensitate asupra cazurilor în care sînt prezenți factorii de prognostic nefavorabil, iar intervenția atentă și mai intensă să îmbunătățească evoluția.

Factorii de prognostic defavorabil sînt variat descriși de autori.

Vîrsta constituie un important factor de prognostic. Vîrstele care dau cea mai mare mortalitate sînt cea de sugar și aceea peste 50 de ani. Schmutziger (147) înregistrează cea mai mare mortalitate la vîrsta de peste 50 de ani; Weiss și colab. (178) la o mortalitate globală de 37%, înregistrează o mortalitate de 17—21% la copii și la tineri și de 53% la vîrsta de peste 50 de ani.

Mozziconacci (114), în 22 de cazuri de meningite purulente la copii, a avut o mortalitate mai mare printre copiii de vîrstă mică: 58% la copii sub 1 lună, 20% la copii între 1 lună și 1 an, 19% la copii între 1 și 2 ani numai 5% la copii peste 2 ani. Ducas (54) indică prematuritatea drept factor defavorabil.

În cercetări personale (157), am observat că mortalitatea a variat astfel în raport cu vîrsta: la nou-născut în primele 30 de zile de viață mortalitatea a fost maximă, depășind 76%; la sugarii pînă la 12 luni,

mortalitatea a fost de 42,1%; la copii între 1 și 5 ani de 15,8%, iar la copiii peste 5 ani de 5,9% (fig. 27).

Vîrsta este deci cu certitudine un factor de prognostic defavorabil. Cauzele au fost analizate în alt capitol. Atenția privind diagnosticul precoce, tratamentul precoce, trebuie să fie îndreptată cu precădere către vîrstele cele mai mici.

Sexul. Mortalitatea este cu puțin mai mare la bărbați, după Weiss (178).

Momentul infecției și sursa de infecție la sugar. Infecția de origine maternă pe cale transplacentară produce o infecție meningiană masivă cu prognostic sever. Infecția postnatală permite un diagnostic mai precoce și are o evoluție mai bună.

Asocierea unor semne neurologice prezintă importanță în aprecierea prognosticului. Mozziconacci (114) arată că prezența hemiplegiei și a crizelor convulsive sînt semne de gravitate. Prezența convulsiilor arată întotdeauna o formă gravă de meningită; astfel, Chaptal (41) constată 15% supraveţuitori printre cei cu convulsii, iar Groover (77) nici unul.

În cercetări personale (157), pe 200 de meningite purulente, în ceea ce privește mortalitatea la cazurile cu paralizii am constatat următoarele:

— din 36 de cazuri cu paralizii au decedat 9 (25%);

— din 164 de cazuri fără paralizii au decedat 58 (35,3%).

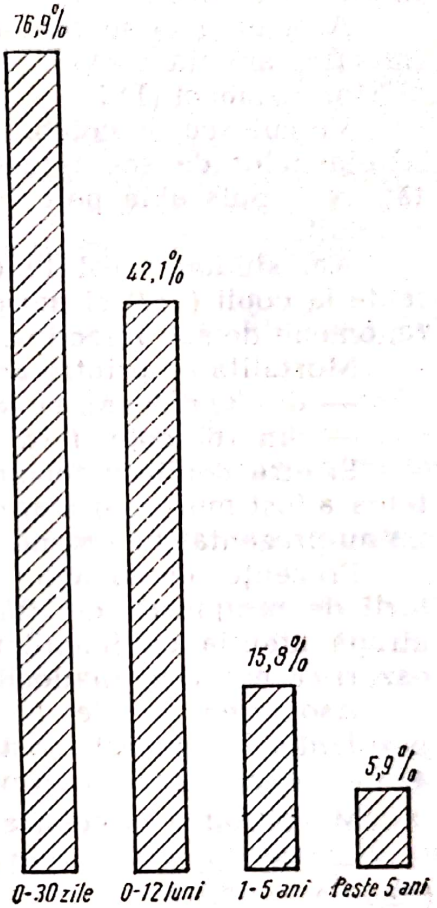


Fig. 27. — Mortalitatea în meningitele purulente în raport cu vîrsta.

Decesele înregistrate au fost mai frecvente printre cei fără paralizii, ceea ce dovedește că asocierea paraliziilor nu a constituit un semn de agravare a meningitei și ca atare nu are valoare prognostică.

În ceea ce privește mortalitatea printre meningitele care au prezentat și convulsii am constatat următoarele:

— din 100 de bolnavi cu convulsii au decedat 45;

— din 100 de bolnavi fără convulsii au decedat 22.

Deci mortalitatea printre copii cu meningite care au prezentat și convulsii a fost exact dublă. Prezența convulsiilor arată deci o alterare importantă în sistemul nervos central, care determină o evoluție mult mai severă. Este frapant numărul de cazuri cu convulsii printre meningitele pneumococice și procentul mare de mortalitate printre cei cu convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia convulsiilor în cadrul meningitelor arată deci un prognostic sever; cei care îngrijesc asemenea cazuri trebuie să aibă în vedere posibilitatea unei evoluţii severe şi să ia toate măsurile terapeutice posibile pentru a favoriza o evoluţie favorabilă.

Prezenţa de la început a stării de comă sau a delirului şi a halucinaţiilor a determinat o mortalitate de 3 ori mai mare, după Weiss (178).

Asocierea la simptomatologie de la început a *fenomenelor de şoc infecţios* anunţă o evoluţie severă a meningitei, după Voiculescu (170) şi Mozziconacci (114).

Voiculescu şi colab. (170) au arătat că asocierea de la început a fenomenelor de şoc infecţios (prăbuşirea tensiunii arteriale, extremităţi reci, puls abia perceptibil) anunţă o evoluţie severă a meningitei la adult.

Am studiat acest fenomen pe 200 de cazuri de meningite purulente la copii (157) şi am constatat că 33 (16,5%) au prezentat la debut fenomene de şoc infecţios.

Mortalitatea printre aceşti copii a fost următoarea:

— din 33 de copii cu şoc au decedat 22 (66,6%);

— din 167 copii fără fenomen de şoc infecţios au decedat 45 (27%);

Printre copii cu fenomene de şoc infecţios de la început, mortalitatea a fost mult mai mare, aproape de 3 ori mai mare, faţă de cei care nu au prezentat fenomene de şoc infecţios.

Prezenţa fenomenelor de şoc infecţios se situează deci printre factorii de prognostic de finețe, de mare utilitate clinică şi trebuie să atragă atenţia clinicienilor care trebuie să investigheze şi să trateze cazuri cu multă meticulozitate.

Asocierea erupţiei hemoragice factor de prognostic în meningitele purulente. În studiul nostru pe 200 de cazuri (157) am constatat că 45 de bolnavi (22,5%) au prezentat erupţie hemoragică.

Mortalitatea înregistrată a variat astfel:

— din cei 45 de bolnavi cu erupţie hemoragică au decedat 10 (22,2%);

— din cei 155 de bolnavi fără erupţie hemoragică au decedat 57 (36,7%).

Analizînd pe etiologii, se remarcă că majoritatea meningitelor care au prezentat erupţii au fost de etiologie meningococică. Ori, este cunoscută mortalitatea mică în cadrul meningitei meningococice ceea ce explică şi mortalitatea mai mică înregistrată printre meningitele purulente care au prezentat şi erupţie. Erupţia hemoragică, aproape o regulă în cadrul meningitei meningococice, nu a indicat în aceste meningite un grad de severitate deosebită. Mai importantă din punct de vedere al prognosticului a fost prezenţa acestei erupţii în meningite de altă etiologie, unde într-adevăr a arătat un grad deosebit de severitate, expresie a şocului toxic mai puternic. Astfel, cele două meningite stafilococice care au prezentat erupţie hemoragică au decedat ambele, din 4 meningite pneumococice cu erupţie au decedat 2, iar meningita cu colibacil cu erupţie a decedat.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența unor *boli asociate* sau unor *complicații* întunecă de asemenea prognosticul, după Weiss (178) și Dodge (52).

Prezența agentului etiologic în sînge este un indiciu de gravitate a bolii: în cazuistica lui Weiss, decesele au înregistrat 32% printre cei cu hemoculturi pozitive și numai 22% printre cei cu hemoculturi negative (178).

Momentul instituirii tratamentului. Cu cît boala este recunoscută mai tîrziu și tratamentul începe mai tîrziu, prognosticul este mai sever. Weiss a înregistrat o mortalitate de 28% printre cazurile la care tratamentul s-a început în primele 48 de ore și de 43% printre bolnavii la care tratamentul a început mai tîrziu. Mozziconacci (114) a obținut 76% vindecări, cînd tratamentul a început de a 8-a zi de evoluție a meningitei și numai 38% vindecări, cînd tratamentul s-a început mai tîrziu.

Numărul elementelor celulare în L.C.R. este mai puțin important pentru prognostic, după Schmuziger (147).

Am studiat pe 200 de cazuri de meningite purulente, în ce măsură numărul inițial de leucocite în L.C.R. poate fi un factor de prognostic.

Mortalitatea înregistrată printre aceste meningite în raport cu numărul de elemente a fost următoarea:

— 38 de cazuri cu sub 500 de elemente/mm^3 au înregistrat 20 de decese (52,6%);

— 53 de cazuri cu 501—2 000 de elemente/mm^3 au înregistrat 13 decese (24,5%);

— 82 de cazuri cu 2 001—10 000 de elemente/mm^3 au înregistrat 23 de decese (28%);

— 26 de cazuri cu peste 10 000 elemente/mm^3 au înregistrat 10 decese (37,4%);

Reiese deci că cea mai mare mortalitate (52,5%) a fost înregistrată printre meningitele cu puține elemente în L.C.R. inițial. Aceasta se datorește, în mare măsură, puterii slabe de apărare a organismului față de infecția bacteriană, datorită gravității și rapidității evoluției infecției, sau datorită altor condiții patologice concomitente (rahitism, distrofie etc.).

La meningitele cu număr mai mare de elemente, mortalitatea a variat în limite mici (24,5%—37,4%), ceea ce nu este semnificativ. Deci la o meningită cu peste 500 de elemente/mm^3, numărul de elemente nu este un factor de prognostic de valoare sau de utilitate practică.

Un număr mic de elemente, la început, prezența germenilor și a unei stări generale alterate, constituie semnele de alarmă către un prognostic sever și impune ca medicul curant să instituie tratamentul optim în cantitățile corespunzătoare.

Albuminorahia este apreciată de majoritatea autorilor cu o importanță deosebită în prognosticul meningitelor purulente. Cifrele superioare indică un prognostic sever. Schumuziger (147) arată că din 26 de bolnavi cu albuminorahie peste 100 mg% a decedat numai 1.

Scanned with OKEN Scanner

Ducas (105) arată că 19 din 21 decese au prezentat albuminorahie peste 300 mg%.

Glicorahia are o importanţă prognostică mult mai mică decît albuminorahia, valorile scăzute arătînd un prognostic sever.

Anomaliile EEG cu trasee plate şi inactive indică o evoluţie severă.

Din studiul nostru rezultă că factorii de prognostic defavorabili mai valoroşi sînt următorii: vîrsta cea mai mică şi cea peste 50 de ani, aspectul stării generale la începutul tratamentului, prezenţa convulsiilor şi a fenomenelor de şoc infecţios, numărul mic de leucocite în L.C.R.

Fiind în posesia acestor date, medicul poate să-şi facă o părere mai aproape de realitate, să cunoască perspectivele de evoluţie şi să poată acţiona terapeutic în condiţiile care să permită influenţarea evoluţiei spre vindecare, reuşind astfel scăderea mortalităţii în meningitele purulente.

Mortalitatea în raport cu agentul etiologic

Agentul etiologic reprezintă un factor important în determinarea mortalităţii. În literatură există date variate.

Meningita meningococică determină cea mai mică mortalitate între 3 şi 15%, meningococul fiind în general foarte sensibil la penicilină.

Meningita pneumococică are o mortalitate mult mai mare, între 17 şi 59%, fiind în general gravă atît la copii, cît şi la adulţi.

Meningita cu Haemophilus influenzae are o mortalitate destul de mare, mai ales la copii. Meningita streptococică are o mortalitate variabilă. Autorii români nu au avut nici un deces din 7 cazuri, iar autorii americani pe 13 cazuri au înregistrat o mortalitate de 46%.

Meningita stafilococică determină o mortalitate de peste 50%, ajungînd la 77% la unii autori americani.

De asemenea, meningitele cu bacili gramnegativi determină o mortalitate foarte ridicată, mai ales la sugar, dar aceste meningite au fost înregistrate într-un număr prea mic pentru a se putea face aprecieri procentuale.

Meningita cu Listeria monocytogenes (98) a determinat o mortalitate de 32%, iar la vîrstnici de 46%.

În cercetările noastre, aprecierea mortalităţii în raport cu etiologia a arătat următoarele (fig. 28):

— mortalitate nulă în 7 cazuri de meningite streptococice, într-un caz de meningită cu Neisseria flava şi în 2 cazuri de meningită cu enterococ;

— mortalitate moderată (11,1%) în meningitele meningococice (pe 189 de bolnavi);

— mortalitate mare (20,7%) în meningitele purulente cu etiologie neidentificată (pe 304 cazuri);

Scanned with OKEN Scanner

— mortalitate *foarte mare* în meningitele determinate de: H. influenzae (43,2%, pe 37 de cazuri); pneumococ (45,0%, pe 131 de cazuri); stafilococ (10 decese din 20 de cazuri); bacili gramnegativi (65,2%, pe 46 de cazuri).

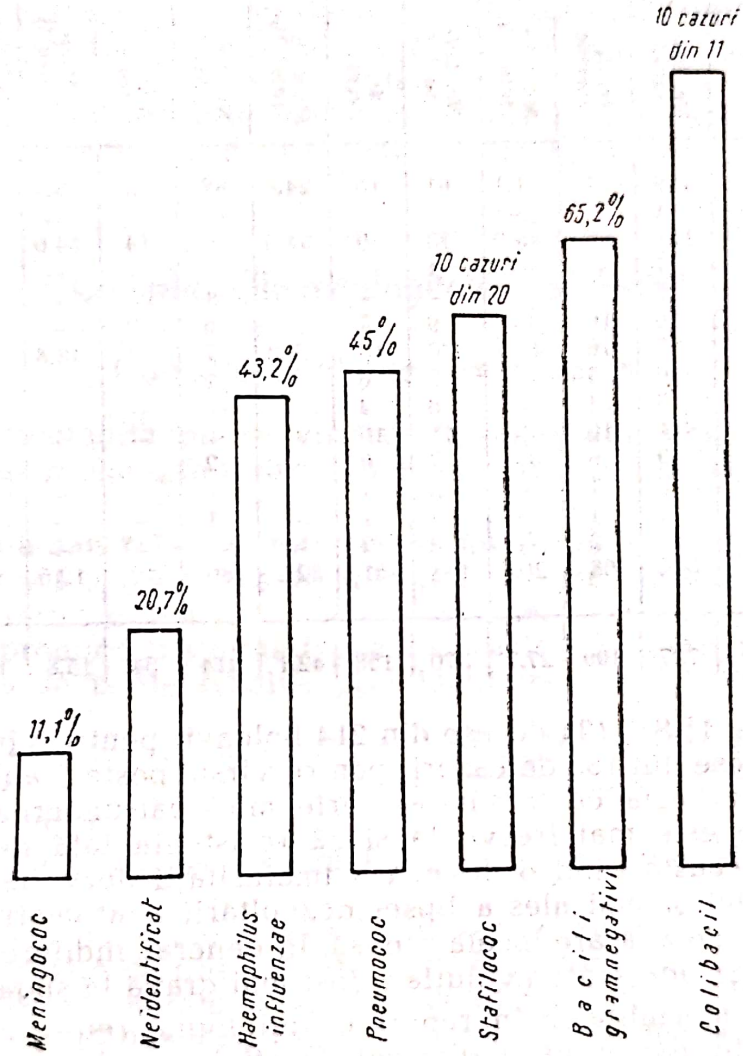


Fig. 28. — Mortalitatea în meningitele purulente în raport cu etiologia.

Mortalitatea în raport cu vîrsta şi etiologia

Meningitele purulente au avut o evoluţie variabilă în raport cu vîrsta şi etiologia.

Astfel, în cercetările noastre (157) se poate remarca că evoluţia cea mai severă a fost înregistrată printre copii de vîrstă foarte mică (0—12 luni). La o mortalitate generală de 27% pe 737 de cazuri studiate, mortalitatea cea mai mare aparţine sugarului 52,1% (156 decese din 370 de bolnavi), la celelalte grupe de vîrstă mortalitatea fiind mult mai

TABELUL XIX

Mortalitatea în meningitele purulente ale copilului în raport cu vîrsta şi etiologia

Agent etiologic	Nr. bolnavi	Nr. de decese	Mortalitatea %	0—12 luni			1—5 ani			Peste 5 ani		
				Nr. bolnavi	Nr. decese	Mortalitatea %	Nr. bolnavi	Nr. decese	Mortalitatea %	Nr. bolnavi	Nr. decese	Mortalitatea %
Meningococ	189	21	11,1	61	15	24,6	88	5	5,7	40	1	2,5
Neisseria flava	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Pneumococ	131	59	45,0	73	40	54,8	26	14	54,0	32	5	15,6
Streptococ	7	—	—	1	—	—	2	—	—	4	—	—
Enterococ	2	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—
Stafilococ	20	10	—	9	7	—	6	2	—	5	1	—
H. influenzae	37	16	43,2	30	13	43,3	7	3	42,8	—	—	—
Kl. pneumoniae	10	6	—	7	6	—	1	—	—	2	—	—
Enterobacter	6	4	—	6	4	—	—	—	—	—	—	—
Colibacil	11	10	—	11	10	—	—	—	—	—	—	—
Salmonele	9	6	—	7	6	—	2	—	—	—	—	—
Proteus	3	1	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—
Acinetobacter	4	1	—	2	1	—	1	—	—	1	—	—
Piocianic	3	2	—	2	2	—	—	—	—	1	—	—
Necunoscut	304	63	20,7	158	51	32,2	80	10	12,5	66	2	3,0
Total	737	199	27,7	370	156	42,1	214	34	15,8	153	9	5,9

mică, respectiv 15,8% (34 decese din 214 bolnavi) pentru vîrsta 1—5 ani şi 5,9% (9 decese din 153 de cazuri) pentru vîrsta peste 5 ani.

Se poate aprecia că la vîrsta foarte mică pătrunderea germenilor către meninge este mai frecventă şi că rezistenţa faţă de boală este foarte mică, aceasta fiind o dovadă a imaturităţii dezvoltării imunologice a sugarului şi mai ales a lipsei dezvoltării anatomofiziologice locale, cu putere de apărare locală redusă. În general, indiferent de etiologia meningitelor purulente evoluţia a fost mai gravă la sugar.

Analizînd mortalitatea în raport cu etiologia, reiese de asemenea, că evoluţia este mai gravă, indiferent de etiologie, dar se pot observa şi unele particularităţi legate de etiologie.

Astfel, meningita meningococică are o mortalitate în general de 11,1%, această mortalitate fiind dată de toate vîrstele, dar mai ales de sugar. La sugar, mortalitatea este de 24,5%, la copii de 1—5 ani de 5,7%, iar la copii peste 5 ani de 2,5%.

Mortalitatea în meningita pneumococică, în general de 45%, este întîlnită în principal şi în mod egal la copii în vîrstă de 0—12 luni şi 1—5 ani (54%), şi mai puţin la copiii peste 5 ani (15,6%).

Meningita stafilococică a determinat o mortalitate mare (10 din 20 cazuri), dovedindu-se foarte gravă la toate vîrstele, dar mai ales la sugar (mortalitatea 7 din 9), şi mai puţin gravă la copii în vîrstă de

Scanned with OKEN Scanner

1—5 ani (mortalitatea 2 din 6) și la copii peste 5 ani (mortalitatea 1 din 5).

Meningita cu H. influenzae s-a dovedit de asemenea gravă, înregistrînd o mortalitate de 43,3%, determinată în mod egal la sugari și la copii de 1—5 ani (43%).

În cadrul meningitelor purulente cu etiologie neidentificată s-a înregistrat o mortalitate generală de 20,7%, fiind dată mai ales de sugari (32,2%) și mai puțin de celelalte vîrste.

Mortalitatea este foarte mare, de 65,2% în meningitele cu bacili gramnegativi intestinali, determinată în exclusivitate de vîrsta sugarului.

Complicațiile meningitelor purulente

Complicații ale perioadei acute

Cînd o meningită nu se vindecă în intervalul obișnuit, originea acestei infecții prelungite trebuie căutată în una din următoarele eventualități:

Persistența sau reluarea infecției meningiene. Meningita se poate prelungi sau pot surveni reșute infecțioase, cînd tratamentul este inadecvat (antibiotice inactive, doze insuficiente, durată prea scurtă) sau cînd se produce o suprainfecție cu ocazia efectuării punctiei lombare. Aceasta se poate rezolva prin instituirea unui tratament corespunzător.

Meningitele recidivante survin în mai multe reprize, în general legate de o alterare anatomică a învelișurilor cerebrale și se rezolvă de obicei numai chirurgical.

Accidentele evolutive mecanice. Cele mai importante sînt următoarele:

Cloazonarea meningiană este foarte rară și se produce datorită formării unor depozite de fibrină, care blochează comunicația între diferite părți ale spațiilor subarahnoidiene. Blocajul poate fi rahidian, la ieșirea din venticulul al IV-lea, sau între ventriculul al III-lea și al IV-lea, determinînd o hidrocefalie necomunicantă. În acest caz, se poate remarca persistența stării infecțioase și a hipertensiunii intracraniene, ceea ce impune pe lîngă alte acțiuni trepanația sau punctia ventriculară.

Într-o cloazonare, L.C.R. este clar (poate fi și xantocromic) și steril, contrastînd cu persistența febrei și a semnelor clinice de meningită. Proba Queckenstedt-Stookey obiectivizează blocajul. La sugar cloazonările apar mai frecvent, extinderea infecției la ventricul traducîndu-se prin semne de piocefalie: contracturi musculare, stare de torpoare sau de comă, crize de agitație, semne de hipertensiune intracraniană (vomismente, stază papilară, distensia suturilor). Infecția ventriculară poate determina o hidrocefalie evolutivă prin ependimită ventriculară seroasă cronică, cu toată sterilizarea lichidelor intracraniene.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de hipotensiune intracraniană. Există forme hipotonice de la început cu ceafa moale, moliciunea exagerată a trunchiului și membrelor, deprimarea fontanelei și încălecarea suturilor. Hipotensiunea intracraniană poate surveni și după cîteva zile de evoluție a unei meningite obișnuite și atunci apar brusc; hipertermie de 40°, alterarea brutală a conștienței, deshidratare intensă, ochi încercănați, reacție abdominală, hipotonia globilor oculari, piele uscată și aspră, hipotonie generalizată. Lichidul cefalorahidian este vîscos și se scurge dificil. Această stare este reversibilă și poate ceda la injecția intraventriculară de lichid izotonic sau, mai simplu, la perfuzia intravenoasă de cantități mari de soluție izotonică.

Revărsatele subdurale. În cursul evoluției meningitelor supurate se poate constitui un revărsat hemoragic intracranian care atinge imediat sub dura mater unghiul extern al fontanelei (108, 133). Nu există un acord în ceea ce privește locul exact al acestui revărsat. Pentru unii, colecția este subdurală (între dura mater și arahnoidă), pentru alții, locul revărsatului este intradural (în interiorul durei mater, clivată în două foițe); unii constată coexistența unei colecții subdurale și a unei pahimeningite hemoragice. Pentru alți autori, colecția este subarahnoidiană. Atît constatările radiologice cît și cele operatorii nu dau elemente de certitudine în ceea ce privește sediul real al revărsatului, iar observațiile anatomice sînt mult prea puține, pentru a putea tranșa această problemă.

Apare suspiciunea de revărsat subdural, cînd la un sugar între a 10-a și a 12-a zi de evoluție, aparent în curs de vindecare, survin vomismente, crize convulsive, redoare de ceafă, hipertensiunea fontanelei anterioare și semne neurologice de focar. Reluarea febrei este un semn constant. Singurul semn de certitudine este dat de puncția subdurală. Introdus prin unghiul extern al fontanelei, după traversarea durei mater, prin ac se poate scoate un lichid sanguinolent, serosanguinolent, xantocromic, uneori clar cu reflexe verzui. Acest lichid este necoagulabil, conține multă albumină (5—20 g%), conține bilirubină, hematii și leucocite. De cele mai multe ori, acest lichid este steril, dar uneori conține germeni.

Revărsatul subdural poate fi unilateral sau bilateral și, în această ultimă eventualitate, cele două pungi nu comunică. Injecția de aer, după sustragerea de 20 ml lichid, permite delimitarea revărsatului.

Electroencefalograma arată alterații difuze cu bufeuri de unde lente sau de trasee plate. Uneori, există o asimetrie evidentă. Transiluminarea este una din metodele cele mai utile în diagnosticul revărsatelor subdurale (52).

Evoluția spontană este de obicei gravă, cu apariția sau extinderea paraliziilor, torpoare progresivă crescîndă, creșterea perimetrului cranian, comă terminală sau suprainfecție. Vindecarea spontană este posibilă în 2 sau în 3 luni, dar persistența membranelor neoformate ale revărsatului împiedică dezvoltarea cerebrală și determină sechele: paralizii, hipertonie, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, atrofie optică,

Scanned with OKEN Scanner

hidrocefalie. Tratamentul actual nu pune la adăpost de recidive și de sechele psihomotorii.

Dezvoltarea unor supurații intracraniene este deseori complicația accidentelor amintite anterior, fiind anunțată de reluarea semnelor infecțioase, fără semne meningiene, cu hipertensiune intracraniană și distensie progresivă a craniului. Supurația poate fi ventriculară, subarahnoidiană sau subdurală.

Ventriculita impune ca terapie puncția ventriculară, cu introducerea de antibiotice local sau chiar spălătură ventriculară.

Abcesul cerebral poate fi pus în evidență prin arteriografie carotidiană sau ventriculografie; diagnosticul este ajutat de E.E.G. și de localizările clinice. Tratamentul indicat este ablația în masă.

Meningita bazilară este o lamă purulentă pe fața anterioară a trunchiului cerebral și sub planșeul ventriculului al III-lea, care se complică rapid cu tromboza arterelor spațiului perforat posterior. Tratamentul medical sau chiar cel chirurgical este insuficient. Numai corticoterapia masivă și precoce poate schimba evoluția.

Meningita prelungită cașectizantă apare în meningitele tratate tardiv sau insuficient; se constituie fie de la început, fie după o ameliorare pasageră. Se caracterizează printr-o evoluție simultană a unor tulburări motorii (opistotonus, retracția membrelor), tulburări psihice (obnubilare) și tulburări trofice (slăbire extremă, amiotrofie, escare). Evoluția este lungă și, de obicei, fatală.

Complicații tardive

În cazul acestor complicații, L.C.R. este normal, totuși bolnavul este inapetent, obosit, febril, face crize de epilepsie, prezintă tulburări de motilitate sau senzoriale.

Higromul subdural este o colecție hiperalbuminoasă subdurală, acoperind tot emisferul, bilateral; uneori predomină unilateral. Se fac puncții repetate sau intervenție chirurgicală.

Empiemul subdural se diagnostichează prin E.E.G. și prin arteriografie carotidiană. Tratamentul constă în spălătură subdurală cu aplicarea de antibiotice local, antibiotice pe cale generală și corticoterapie masivă (7, 15).

Trombozele vasculare, mai des cele venoase, se manifestă cu crize de epilepsie. Trombozele arteriale, mai rare, duc la ramolisment cerebral cu hemiplegie cerebrală.

Convulsiile care se repetă sînt o complicație frecventă, favorizată de tratamentul intrarahidian.

Atingerile motorii variate: paralizii de nervi cranieni (mai des perechile a III-a, a VI-a, a VII-a), hemiplegii, paraplegii. Regresează, de obicei, dar pot fi și definitive.

Atingerile senzoriale, întîlnite mai frecvent, sînt: tulburările de auz, surditatea prin meningonevrită sau labirintită și tulburările oculare cu nevrită, papilită bilaterală cu atrofie optică și cecitate.

Scanned with OKEN Scanner

Hidrocefalia este un sindrom anatomo-clinic, care se caracterizează prin acumularea sub tensiune a L.C.R. în spațiile în care se găsește în mod normal și care suferă o distensie activă. Este produsă de cauze variate, dar mai ales de meningitele purulente (101, 136, 145).

Hidrocefalia, prin tulburările determinate în circulația L.C.R. se împarte în hidrocefalie necomunicantă sau obstructivă și hidrocefalie comunicantă.

Hidrocefalia necomunicantă este datorită unui obstacol care împiedică L.C.R. să părăsească sistemul ventricular. Acest obstacol poate avea sediul la nivelul unei găuri Monro, antrenînd distensia unui ventricul lateral, la nivelul apeductului Sylvius, producînd o distensie a celor două ventricule laterale și a ventriculului al III-lea, sau la nivelul găurilor Magendie și Luschka, realizînd o distensie a întregului sistem ventricular.

Hidrocefalia internă comunicantă este datorită unui obstacol localizat extraventricular la nivelul cisternelor sau al lacurilor de la bază.

Hidrocefalia prin tulburări de resorbție îmbracă mai des aspectul hidrocefaliei externe. Ea se produce datorită faptului că L.C.R. nu se resoarbe la nivelul convexității și se acumulează în spațiile subarahnoidiene. Hidrocefalia externă poate antrena fenomene de hipertensiune în sistemul ventricular, urmate de dilatarea unuia sau mai multor ventricule (145).

Fenomenele clinice. La sugar, se constată o creștere a volumului craniului, cu circulație colaterală asociată cu manifestări nervoase. Măsurarea periodică a perimetrului cranian este criteriul obiectiv în stabilirea diagnosticului. Craniul devine globulos, lărgit în toate diametrele, regiunea frontală și parietală proemină. Oasele craniului sînt subțiri, dehiscente, fontanelele sînt deschise și sub tensiune. La percuția craniului se obține un timpanism net („zgomot de dovleac"). Fața în raport cu volumul craniului pare mică, marginile orbitale sînt șterse datorită bombării frunții, globii oculari sînt împinși înainte și în jos. În felul acesta, partea inferioară a irisului este ascunsă de pleoapa inferioară, rămînînd o mare parte de sclerotică liberă. Se compară aspectul cu apusul soarelui la orizont. Se observă și o circulație colaterală care constă din rețele venoase, care realizează un evantai cu vîrful inferior pe regiunile laterale mediofrontale parietale și occipitale.

Manifestările nervoase sînt caracterizate prin tulburări motorii, tulburări oculare și tulburări psihice.

Tulburările motorii se manifestă prin fenomene spastice, însoțite de exagerarea reflexelor și clonus al piciorului. Uneori, pot să apară convulsii tonico-clonice sau mișcări involuntare. Mersul și vorbirea apar tardiv sau lipsesc complet.

Tulburările oculare se manifestă prin exoftalmie, strabism, nistagmus, reacții pupilare lenețe. Atrofia nervului optic și staza papilară apar mai rar, deoarece dehiscența oaselor la sugari împiedică realizarea unui sindrom marcat de hipertensiune intracraniană (145).

Scanned with OKEN Scanner

La copiii mai mari, cînd cutia craniană este deja închisă predomină prezenţa semnelor de hipertensiune intracraniană, caracterizată prin cefalee intensă, vărsături, ameţeli, bradicardie.

Apar deseori tulburări de echilibru şi crize de epilepsie jacksoniană sau crize convulsive generalizate.

Dezvoltarea psihică este lentă. Se produce o diminuare a proceselor de gîndire, o scădere a activităţii afective, apatie, automatism şi excitabilitate crescută.

Pentru *diagnosticul hidrocefaliei* se vor lua în considerare:

— copilul trebuie ţinut în observaţie; se fac săptămînal măsurători ale perimetrului cranian. În cazurile severe, se observă o creştere săptămînală cu 1—1,5 cm a circumferinţei craniene;

— radiografiile craniene pe gol pot arăta semne de hipertensiune intracraniană: distensia suturilor, impresiuni cerebriforme, subţierea calotei, modificări ale bazei craniului, lărgirea şeii turceşti şi eroziuni ale apofizelor clinoide;

— examenul fundului de ochi poate evidenţia atrofie optică sau stază papilară;

— puncţia lombară şi cea ventriculară arată deosebirea dintre L.C.R. din ventricul şi L.C.R. din spaţiile subarahnoidiene. În acest fel, se pot trage concluzii asupra caracterului hidrocefaliei. Aceeaşi compoziţie a L.C.R. pledează pentru o hidrocefalie comunicantă; o deosebire în compoziţie pledează pentru o hidrocefalie obstructivă;

— encefalografia gazoasă, prin injectarea de aer pe cale lombară, permite să se stabilească dacă există o permeabilitate a căilor de circulaţie a L.C.R., dacă aerul trece sau nu în ventricul;

— ventriculografia cu aer sau cu lipiodol permite precizarea diagnosticului de hidrocefalie obstructivă, cu determinarea sediului obstrucţiei;

— arteriografia arată desfăşurarea arterei pericaloase cu traiectul sinuozităţilor arteriale ale convexităţii.

Tratamentul paleativ constă din puncţii lombare şi ventriculare, repetate la 3—6 săptămîni. Se mai administrează diuretice şi soluţii hipertonice de glucoză. Acest tratament dă rezultate tranzitorii.

Tratamentul chirurgical, singurul care uneori poate soluţiona problema, se aplică diferenţiat după forma clinică a hidrocefaliei şi după locul obstacolului.

În hidrocefalia comunicantă se urmăresc două obiective:

a) diminuarea secreţiei L.C.R. prin radioterapia plexurilor coroide;

b) derivarea L.C.R. prin drenaj ventricular, prin anastomoze în ţesutul celular, în muşchiul temporal, în sistemul venos jugular, înspre cavităţile mastoidiene.

În hidrocefalia necomunicantă obstructivă, s-a încercat suprimarea sau ocolirea obstacolului prin metoda de derivaţie intracraniană, care vizează restabilirea circulaţiei între sistemul ventricular şi cisternele de la bază.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate variatele metode terapeutice, prognosticul hidrocefaliei rămîne sever, ceea ce impune ca accentul să se pună pe profilaxie.

Sechele neurologice tardive

Meningita purulentă determină cele mai multe defecte neuropsihice observate drept complicaţii ale bolilor infecţioase.

Situaţia reală a acestor sechele poate fi cunoscută numai prin studii sistematice. Procesele coexistente, capabile să influenţeze funcţia sistemului nervos, îngreuiază evaluarea reală a procentului de sechele. Astfel, semnele reziduale neurologice pot fi atribuite unui alt proces patologic decît meningitei.

Incidenţa sechelelor neurologice la supravieţuitori a fost de 21%, după Dodge (52). Aceste sechele erau de importanţă mare şi cu consecinţe majore alterînd în mod semnificativ cursul vieţii pacienţilor. Alte cercetări recente raportează sechele neurologice în 5—20% din cazuri. Incidenţa sechelelor este mai mare în grupul copiilor şi cea mai mare la grupul de copii nou-născuţi.

Kresky (97) constată la 34% din cei 80 de bolnavi una sau mai multe semne neurologice, dar numai 13% prezentau deficienţe serioase. Hayem (83) constată că 18% din meningite rămîn cu sechele, indicînd ca la copilul vindecat de meningită să se reia progresiv activitatea şcolară şi să se efectueze cu regularitate ulterior audiograme şi E.E.G.

Encefalopatia postmeningitică traduce suferinţa ţesutului cerebral subiacent meningelui. Substratul anatomic este atingerea substanţei albe încă imature; la nivelul zonelor nemielinizate se produce necroza edematoasă extensivă. Această vulnerabilitate a substanţei albe nemielinizate explică predilecţia leziunilor pentru vîrsta foarte tînără (sub 2 ani).

Cele mai importante sechele definitive citate de autori sînt următoarele:

— paraliziile vizuale şi auditive cu cecitate şi surditate (11);

— manifestările de atingere a trunchiului cerebral cu întîrziere psihomotorie, tulburări de salivaţie şi deglutiţie, ţipăt, scrîşnit din dinţi, incontinenţă sfincteriană;

— hidrocefalie;

— epilepsia locală sau generalizată;

— tulburările psihice, tulburările de comportament, instabilitatea, neatenţia, inconstanţa în joc şi prietenie, asociabilitatea.

În cazurile cercetate de noi (157), din 538 de vindecaţi clinic, s-au înregistrat 31 tulburări neuropsihice cu potenţial de evoluţie către sechele, realizînd un procent de 5,7%.

Aceste tulburări neuropsihice reprezintă de fapt numai sechele survenite imediat după boală, cît timp copiii au fost urmăriţi în cursul spitalizării. Foarte puţine dintre aceste sechele s-au înregistrat tardiv, observate cu ocazia unei reinternări.

În general, predomină tulburările neurologice care au fost mai uşor de observat; tulburările psihice au fost mai puţine, deoarece nu au fost

Scanned with OKEN Scanner

depistate la vîrste foarte mici, ele devenind evidente la vîrste mai mari (tabelul XX).

Din 31 de sechele înregistrate, se poate remarca, că cele mai multe au fost paraliziile, în număr de 14 (45%). Din 14 paralizii, 6 au fost paralizii spinale şi 8 paralizii de nervi cranieni: 5 paralizii de nerv facial, 2 paralizii de nervi oculomotori.

Urmează ca frecvenţă sechelele senzoriale în număr de 7 (3 tulburări de auz şi 4 tulburări de vedere).

Într-un număr mai mic de cazuri, s-au înregistrat următoarele sechele: convulsii repetate (2 cazuri), mişcări coreoatetozice (1 caz), hidrocefalie (2 cazuri), arahnoidită (2 cazuri).

La 3 copii, s-a înregistrat întîrziere mintală, decelată imediat sau la scurt timp după boală.

Urmărirea sistematică şi îndelungată a foştilor bolnavi de meningită ar da posibilitatea înregistrării mai exacte a sechelelor, care sînt cu siguranţă mai multe decît am înregistrat.

Considerînd sechelele neuropsihice în raport cu etiologia se pot face constatări interesante.

Meningita meningococică a produs cele mai puţine sechele (1,1%), dovedindu-se cea mai benignă meningită.

Meningita stafilococică a produs sechele la 1 caz din 10 cazuri rămase în viaţă (tulburări de auz). Meningita cu H. influenzae a produs sechele în 14,2% din cazuri (3 din 21) — 2 paralizii şi 1 caz cu întîrziere mintală.

Meningita pneumococică a produs sechele în 16,6% din cazuri (12 cu sechele din 72 de copii vindecaţi) şi anume: 2 tulburări de vedere, 6 paralizii, 2 convulsii, 1 tremurături, 1 hidrocefalie. Astfel, meningita pneumococică se dovedeşte din nou cea mai gravă dintre meningitele frecvent întîlnite.

Meningitele cu salmonele şi cele cu proteu, în puţinele cazuri care au supravieţuit, au produs un număr mare de sechele. Meningita cu salmonele a determinat sechele în 2 din 3 cazuri (1 caz de mişcări coreoatetozice şi 1 caz de întîrziere mintală), iar meningitele cu proteu au determinat sechele în toate cazurile (3 cazuri din 3 : 1 caz de tulburări de vedere, 1 caz de paralizie spinală şi 1 caz de întîrziere mintală).

Abcesul cerebral

Deşi în terapeutică au apărut un număr mare de substanţe antimicrobiene, incidenţa globală a abcesului cerebral nu s-a schimbat (9, 183). În era preantibiotică, 26—80% din abcesele cerebrale proveneau din surse otogene; de la apariţia antibioticelor cu spectru larg, acestea cuprind numai 13% din cazuri, crescînd deci importanţa focarelor de infecţie la distanţă.

În unele cazuri, în special la copii, persistă importanţa surselor otogene. Influenţa antibioticelor este mai marcată prin faptul că 20—26%

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XX

Sechelele prezentate de meningitele purulente imediat după boală

Agent etiologic	Nr. bolnavi	Nr. bolnavi rămaşi în viaţă	Tulburări de auz	Tulburări de vedere	Paralizii		Convulsii	Tremurături	Mişcări coreoatetozice	Hidrocefalie	Arahnoidite	Intirziere mintală	Total	
					Spinale	Nervi cranieni							Nr. cazuri	%
Meningococ	189	168	—	—	1	1 (F)	—	—	—	—	—	—	2	1,1
Neisseria flava	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pneumococ	131	72	—	2	1	3(F) 2(S)	2	1	—	1	—	—	12	16,6
Streptococ	7	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Enterococ	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Stafilococ	20	10	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
H. influenzae	37	21	—	—	1	1 (F)	—	—	—	—	—	1	3	14,25
Kl. pneumoniae	10	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Enterobacter	6	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Colibacil	11	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Salmonele	9	3	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	2	—
Proteus	3	2	—	1	1	—	—	—	—	—	—	1	3	—
Acinetobacter	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Piocianic	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Necunoscut	304	241	2	1	2	1 (P)	—	—	—	—	2	—	8	3,3
Total	737	538	3	4	6	8	2	1	1	1	2	3	31	5,7

F = facial; S = strabism; P = ptoză palpebrală.

Scanned with OKEN Scanner

din abcesele cerebrale studiate recent au survenit din surse necunoscute, primul loc de infecţie presupunîndu-se a fi suprimat prin terapia cu antibiotice, considerată însă insuficientă pentru a preveni abcesul cerebral (93).

Abcesul cerebral *este de obicei secundar* unei infecţii cu sediul în vecinătatea craniului: mastoidian, urechea medie, sinusurile paranazale şi uneori craniene. Abcesul cerebral poate fi, de asemenea, determinat pe cale metastatică, cu punct de plecare un focar infecţios la distanţă (supuraţii pleuropulmonare) sau poate constitui o complicaţie postoperatorie în malformaţiile cardiace congenitale. Mai rar, abcesele cerebrale constituie o complicaţie a unui traumatism cranian: plagă craniană supurată, fractură deschisă craniană (145).

Abcesul cerebral hematogen este, de obicei, consecinţa unor afecţiuni pulmonare purulente (pneumonie, bronşiectazie etc.). Materialul infecţios trece prin venele pulmonare direct în cordul stîng şi apoi în marea circulaţie. Abcesul cerebral hematogen mai poate apărea şi în endocarditele bacteriene, în defectele congenitale de cord (tetralogia Fallot). Microemboliile bacteriene pot, de asemenea, trece prin reţeaua capilară a plămînului în unele cazuri de piodermită, osteomielită, plăgi de decubit sau alte multiple procese supurative periferice (22) şi pot determina abcese cerebrale unice sau multiple.

Infecţiile metastatice determină embolii septice, care sînt purtate la creier prin circulaţia pulmonară sau, mai rar, prin şunturi dreapta-stînga la bolnavii cu boli congenitale de cord sau cu alte malformaţii arteriovenoase (45). Aceste embolusuri septice se opresc la unirea între substanţă albă şi cenuşie, de obicei în teritoriul arterei cerebrale mijlocii. Trecerea de la o sursă învecinată (ureche medie, sinusuri paranazale, craniu, scalp) are loc prin extinderea transdurală a tromboflebitei, deşi ocazional se poate produce şi prin extindere directă. Bacteria poate să se implanteze în creier prin plăgi penetrante sau cu ocazia intervenţiilor în chirurgia intracraniană.

Focarul iniţial dezvoltă în creier o cerebrită acută. Reacţia inflamatorie este, de obicei, limitată prin apărarea imunologică şi este eradicată sau transformată într-un abces piogenic. Dacă nu este limitat, poate surveni o meningoencefalită difuză, deseori fatală.

Etiologie. Germenul responsabil de abcesul cerebral piogen s-a schimbat treptat în decursul anilor, probabil sub influenţa antibioticoterapiei. Tipuri variate de *streptococ* sînt incriminate cel mai frecvent ca agenţi cauzatori. Recent streptococul anaerob a căpătat o importanţă crescîndă, de cînd s-a acordat o mai mare grijă culturii puroiului în condiţii de anaerobioză. Următorul germen cel mai frecvent este *stafilococul. Pneumococul,* care era germenul obişnuit în era preantibiotică, a devenit relativ rar în ultimele 2 decade. Abcesul cerebral mai poate fi determinat şi de o mare varietate de germeni grampozitivi şi gramnegativi, incluzînd: *E. coli, Bacillus subtilis, Haemophilus influenzae, Pseudo-*

Scanned with OKEN Scanner

monas aeruginosa, Bacteroides, specii din genurile: *Proteus, Clostridium, Neisseria, Pasteurella, Solmonella* ca și *difteroizii* Posibilitatea fungilor și paraziților de a fi agenți cauzatori este discutată ulterior (93).

Recent, s-a semnalat creșterea numărului abceselor cu o cultură sterilă (19—27%) probabil din cauza antibioticoterapiei sau a unor tehnici bacteriologice incorecte sau prin împiedicarea dezvoltării germenilor anaerobi acoperiți de puroi. O cultură sterilă nu poate garanta că bacteria este absentă, dar nici nu dă cheia necesară terapiei cu antibiotice. În astfel de situații, este mai bine să se considere să sînt prezenți germeni anaerobi, și în consecință, să se trateze bolnavul cu cantități mari de penicilină. Cultura raportată ca sterilă poate conține bacterii din speciile Bacteroides pînă la 44% din cazuri. Acești germeni sînt deseori responsabili de infecții cerebrale fulminante, rapid letale. Dacă pe frotiu se văd germeni gramnegativi, asemănători cu Bacteroides, tratamentul cu antibiotice trebuie să conțină doze mari de cloramfenicol, eritromicină sau tetraciclină în adaos la penicilină. Tratamentul prelungit este necesar pentru eradicarea infecției în ciuda intervenției chirurgicale.

Incidența bacteriilor anaerobe cauzatoare de abcese cerebrale a fost raportată ca mergînd de la 1—89%, cele mai mari cifre aparținînd studiilor în care s-a acordat o grijă deosebită culturii bacteriologice a puroiului (93). În cele mai multe comunicări valoarea se cifrează între 5—15%.

Recent, s-a relatat că abcesul cerebral poate fi determinat și de germeni mai puțin comuni, ca *Actinobacillus actinomycetemcomitans* și *Haemophilus aphrophilus,* germen izolat adesea din saliva cîinelui (93).

Simptomatologia cuprinde perioada de invazie și perioada de stare.

Perioada de invazie se manifestă prin: cefalee intermitentă, accentuată de mișcările capului, obnubilare intelectuală, semne de focar (afazie, crize comițiale, paralizie facială, vertij), semne de iritație meningiană, semne generale (febră și stare de slăbiciune).

În perioada de stare bolnavul prezintă:

— simptome de hipertensiune intracraniană (cefalee, obnubilare, torpoare progresivă, amețeli, nistagmus orizontal, vărsături, bradicardie, bradipnee, stază papilară);

— simptome de supurație (febră, stare de slăbiciune generalizată, tulburări gastrointestinale; L.C.R. hipertensiv, cu cîteva zeci de elemente, cu polinucleare și hiperalbuminorahie; leucocitoză cu polinucleoză în sîngele periferic);

— semne de localizare, care depind de sediul abcesului cerebral. În abcesul de lob temporosfenoidal: afazie, hemianopsie, paralizie facială, monoplegie brahială, convulsii de tip jacksonian, hemianestezii; în abcesul de lob frontal: tulburări psihice, anosmie, cefalee retroorbitară, edem palpebral, afazie, paralizii contralaterale, convulsii generalizate, ataxie; în abcesul occipital: hemianopsie bilaterală, halucinații vizuale; în abcesul cerebelos: tulburări cerebeloase, catalepsie, adiadokokinezie, tulburări vestibulare, derivația conjugată a ochilor, tulburări

Scanned with OKEN Scanner

respiratorii, paralizie facială periferică, paralizii oculomotorii, tulburări de deglutiţie.

Diagnosticul de abces cerebral este încă foarte dificil. S-a insistat mult asupra faptului că în abcesul cerebral, ca de altfel în toate afecţiunile inflamatorii ale sistemului nervos, reacţiile generale ale organismului sînt alterate: formula sanguină, viteza de sedimentare, stare febrilă etc.

Simptomatologia neurologică se aseamănă foarte mult cu cea din tumorile creierului, atît ca fenomene generale cît mai ales ca semne de focar. În aceste condiţii, este destul de dificil de precizat de la început dacă este vorba de un abces sau o tumoare cerebrală. În general, semnele cardinale ale procesului expansiv sînt deci comune, pînă la un punct, în ambele afecţiuni, cu menţiunea că staza papilară este mai rară în caz de abces cerebral, decît într-o tumoare.

O oarecare indicaţie de abces cerebral, o constituie localizarea cu predilecţie frontală a procesului lezional, în sensul că abcesele provenite de la cavităţile frontale lezează de preferinţă lobul frontal. Procesele otogene ating de preferinţă cerebelul, în timp ce abcesele metastatice hematogene, au o predilecţie pentru emisfera stîngă (22).

Abcesul cerebral are tendinţă la expansiune sau rezultă el dintr-o extensiune. Astfel, cînd bolnavul prezintă clinic o perforare epitimpanală ca secreţie fetidă şi durere la presiunea apofizei mastoide este vorba de un proces primar cronic de distrucţie osoasă a urechii mijlocii, complicat cu abces cerebral. Cînd durerea este frontală, iar abcesul cerebral se asociază cu o scurgere purulentă pe nas şi pe peretele posterior al gîtului, este vorba de o infecţie princeps cu inflamaţie purulentă în cavitatea nazală. În ambele situaţii, calea spre abcesul cerebral se face prin empiem epidural şi subdural sau eventual şi spre meningită purulentă.

Examenul L.C.R. nu poate tranşa limitele dintre diagnosticul de abces cerebral şi meningită purulentă. Cînd se constată însă prezenţa semnelor de focar, tabloul clinic, dar mai ales neurologic, pledează în primul rînd pentru abces cerebral şi mai rar pentru meningoencefalită în focar.

Arteriografia, E.E.G., scintigrama cerebrală sînt explorări care dau siguranţă diagnosticului, ca şi posibilitatea de localizare a procesului expansiv infecţios.

În abcesul cerebral, examenul L.C.R. arată valori la limită sau arată o uşoară creştere a numărului de celule, creştere uşoară a albuminei (cînd nu există participare meningiană). Reacţiile coloidale în L.C.R. sînt patologice. Modificările L.C.R. regresează pe măsură ce abcesul se închistează. Abcesele deschise în spaţiile lichidiene se asociază necondiţionat cu un tablou de meningită purulentă. În această eventualitate, glicorahia nu este totuşi modificată, iar nivelul lichidian al clorurei de sodiu este uşor scăzut. Totodată se întîlneşte o creştere a proteinelor totale (albumine totale). În ceea ce priveşte fracţiunile proteinice, se remarcă o creştere netă a γ-globulinelor, în fazele acute fiind crescute în

Scanned with OKEN Scanner

special α-globulinele (deci tablouri L.C.R. similare proceselor infecţioase, inflamatorii ale sistemului nervos central).

Evoluţia unui abces cerebral cuprinde mai multe faze:

— faza de encefalită nesupurată, cu infiltraţie leucocitară, edem inflamator;

— faza de abces fără capsulă, caracterizată prin apariţia unei cavităţi în focarul encefalitic necrozat şi tendinţă de invadare a ţesutului cerebral;

— faza de abces cu membrană;

— faza de leziuni de vecinătate şi complicaţii, cu mărirea de volum a emisferului respectiv, deplasarea ventriculului, blocajul apeductului Sylvius cu hidrocefalie internă, tromboza sinusului lateral sau ruptura abcesului în ventricul sau în corticalitate.

Evoluţia abcesului cerebral este gravă; el are tendinţa să crească în volum şi să determine un sindrom de hipertensiune intracraniană sau să se deschidă în spaţiile subarahnoidiene sau în cavitatea ventriculară. Moartea subită este frecventă. Excepţional, abcesul cerebral se poate vindeca fără urme sau poate lăsa o cicatrice circumscrisă, bine tolerată cînd este localizată într-o fază mută. Abcesul cerebral închistat, calcificat, lasă sechele (145).

Sechelele sînt de tip deficitar, caracteristice pentru lobul cerebral afectat sau de aspect iritativ paroxistic (accesual) propriu epilepsiei reziduale, consecutive organizării de cicatrice cerebrale. Asocierea ambelor eventualităţi impun pe lîngă procedeele de recuperare şi efectuarea unei terapii cu efect anticomiţial.

Tratamentul abcesului cerebral este întotdeauna medicamentos (antibioticoterapie) şi chirurgical.

Cînd este posibil preoperator, se încearcă obţinerea unei culturi bacteriologice din sursa primară şi, bazată pe aceasta, terapia cu antibiotice începe, înainte de intervenţia chirurgicală. Trebuie menţionat, totuşi, că flora din focarul primar suspectat poate să nu aibă legătură cu bacteria izolată din abcesul cerebral. Se fac frotiuri din puroiul din ambele surse colorate cu gram şi Ziehl şi de asemenea se fac culturi pe medii aerobe şi anaerobe pentru bacterii, ca şi pe medii pentru bacili acidorezistenţi şi pe medii pentru fungi. Antibioticoterapia imediată se va baza pe germenul constatat pe frotiuri; tratamentul se va modifica după rezultatul culturii şi antibiogramă.

Alegerea antibioticelor indicate pentru tratamentul abcesului cerebral trebuie să ţină seama nu numai de sensibilitatea germenului, dar şi de uşurinţa cu care antibioticul intră în creier. În prezent, deşi există puţine informaţii privind concentraţia de antibiotice din creier, există un număr mare de informaţii asupra nivelului din L.C.R. (146); deoarece substanţele pot trece bariera L.C.R.-creier mai uşor decît bariera sînge-creier, extrapolarea acestor date este justificată.

În timp ce cele mai multe peniciline trec cu mare dificultate bariera intactă sînge-L.C.R., ele străbat bariera inflamată cu relativă uşurinţă. Proporţia plasmă/L.C.R., în prezenţa inflamaţiei meningelui este

Scanned with OKEN Scanner

de 4/1 pentru ampicilină, 2/1—16/1 pentru clor— şi oxitetraciclină, 10/1 pentru meticilină, 25/1 pentru penicilină şi 2/1—3/1 pentru tetraciclină.

Unele substanţe antimicrobiene trec bariera intactă sînge-L.C.R. cu uşurinţă. În caz de meninge normal, raportul plasmă/L.C.R. este: 1,5/1 pentru cloramfenicol, 8/1—64/1 pentru eritromicină, 1,25/1—2/1 pentru sulfadiazină, 3/1 pentru sulfizoxazol.

Cefalotina şi lincomicina nu trec bariera intactă sînge-L.C.R., dar ele intră prin meningele inflamat. Raportul plasmă/L.C.R. pentru cefalotină este 5,5—20/1, iar pentru lincomicină este 7/1—9,5/1.

Din cauza graviţăţii abcesului cerebral, ca şi a limitelor puse de bariera sînge-creier, antibioticele trebuie administrate în doze masive pe cale intravenoasă, pentru o lungă perioadă de timp. Cînd germenul şi sensibilitatea lui sînt cunoscute, alegerea antibioticelor trebuie să ţină seama de calea cu cea mai mare putere de pătrundere în L.C.R. şi de toxicitatea cea mai slabă asupra sistemului nervos central şi asupra întregului organism.

Deoarece de cele mai multe ori agenţii etiologici sînt coci grampozitivi, penicilina este deseori medicamentul de elecţie. Ea trebuie administrată intravenos în doze de 20—40 de milioane U/zi. Cînd se utilizează doze masive de penicilină, în special în faţa unei bariere sînge-creier alterată prin infecţie sau în faţa unei funcţii renale insuficiente, trebuie să se ţină seama că penicilina poate atinge un nivel ridicat în creier şi produce un sindrom caracterizat prin confuzie, mioclonii sau convulsii generalizate, progresînd către moarte (126).

Dacă agentul etiologic este stafilococul, tratamentul de elecţie poate fi cefalotina în doze de 8—12 grame/zi intravenos. Meticilina este probabil neindicată, de cînd experienţe recente au arătat că pătrunderea în L.C.R. este slabă (127). În plus, un număr crescînd de tulpini de stafilococ s-au arătat rezistente la acest antibiotic (14).

Dacă pe frotiul din puroi apare un germen gramnegativ, este indicat cloramfenicolul, deoarece pătrunde uşor în L.C.R. şi poate fi administrat în doze de 4—8 g/zi, intravenos. Ampicilina, în doze de 10—14 g/zi, intravenos este al doilea antibiotic de ales.

Dacă nu există date despre agentul etiologic, tratamentul trebuie început empiric cu ampicilină sau cu o combinaţie de eritromicină şi cloramfenicol, toate date în doze mari. Combinaţia penicilină+cloramfenicol a fost utilizată cu succes; cu toate acestea, studii clinice recente au demonstrat un moderat grad de antagonism între aceste antibiotice cînd sînt utilizate în combinaţie în tratamentul infecţiilor pneumococice.

Tratamentul medical este inutil fără intervenţie chirurgicală. Sub protecţia dată de antibiotice, cei mai mulţi neurochirurgi au procedat la excizia radicală a abcesului cerebral. Ei au păstrat aspiraţia prin ac a abcesului, cu sau fără instilaţie de antibiotice (penicilină, bacitracină, streptomicină) în cavitate, ca o măsură de temporizare pentru bolnavii disperaţi, pînă cînd ei pot tolera excizia chirurgicală, pentru a acorda timp pentru organizarea unui perete al abcesului, sau în tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

abceselor profund situate a căror abordare chirurgicală este improbabilă.

Influența antibioticoterapiei și îmbunătățirea metodelor chirurgicale este demonstrată prin scăderea mortalității în abcesul cerebral de la 60—80%, în era preantibiotică, la 20—30% în prezent și la unele loturi de bolnavi la 7,6% (93).

Bibliografie selectivă

1. **Abildgaard C.F., Corrigan J. J., Seeler R. A., Simone J. V., Schulman I.** — Pediatrics, 40: 78, 1967.
2. **Alexander H. E.** — Advanc. Pediat., 2: 121—150, 1947.
3. **Alexander J. D. jr., Filippin H. F., Eisenberg C. M.** — Arch. Intern. Med., 91, 440, 1953.
4. **Alexander H. E.** — Med. Clin. N. Amer., 42: 575—586, 1958.
5. **Algoud P.** — Étude statistique des meningites purulentes observées dans la Clinique Maladies des Enfants et d'Hygiène du premier age, de la Faculté de Médicine de Montpellier (prof. J. Chaptal), Thèse, Montpellier, 1961, p. 62.
6. **Allibone E. C., Pickup F. D., Zinnemann K.** — Lancet, I: 610, 1951.
7. **Arnold G. G.** — J. Pediat., 39: 191—196, 1951.
8. **Atkinson A.** — Amer. Rev. Resp. Dis., 99: 59—66, 1951.
9. **Ballantine H. T.** și colab. — New Engl. J. Med., 248: 14—19, 1953.
10. **Barrett F. F., Eardley W. A., Yow M. D., Leverett H. A.** — J. Pediat., 69: 343, 1966.
11. **Barton M. E., Court S. D., Walker W.** — Brit. med. J., 1: 351—355, 1962.
12. **Bastin R.** — Sem. Hôp. Paris., 42, 47: 2 811—2 816, 1966.
13. **Beene M. L., Hausen A. E., Fulton M. D.** — J. Dis. Child., 82: 567, 1951.
14. **Benner E.** și colab. — Lancet, II: 741—755, 1968.
15. **Bensen P., Nyhan W. L., Shimizu H.** — J. Pediat., 57: 670—683, 1960.
16. **Bernheim A., Germain D., Courtieu A. L., Nivelon J. L.** — Arch. franç. Pédiat., 16: 6 — 732, 1959.
17. **Berman B.** — Pediatrics, 38: 6, 1966.
18. **Bernheim M., Gilly R., Jarlet B., Borel, Joffard M.** — Pédiatrie, 12: 883, 1957.
19. **Bertoye A., Freycon F., Humbert G., Lapras C., Savoye B.** — J. Méd. Lyon, 46: 1 088, 1 993, 2 014, 1965.
20. **Biegeleisen J., Mitchell B., Marcus B.** — J. Lab. clin. Med., 6, 1965.
21. **Bocîrnea C., Gavrilă F.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 17: 28, 1966.
22. **Bodeshtel** — Diagnostique diferențial des maladies neurologiques, G. Doin, Paris, 1965.
23. **Boucard R.** — Sem. Hôp. Paris, 47: 2 817—2 834, 1966.
24. **Brauner E.** — Viața med., 16: 1 137, 1967.
25. **Bret A. J., Durieux R.** — Presse méd., 68: 2 031, 1960.
26. **Brissaud E. H.** — Sem. Hôp. Paris, 12—42: 2 521—2 536, 1966.
27. **Bruckner Sylvia** — Tratamentul meningitelor pneumococice, Pediatria (Buc.), 3: 69, 1955.
28. **Bruckner Sylvia, Teodorescu Tatiana, Teodorescu Geta, Taindel Cl., Rădulescu A.** — Med. interna (Buc.), 10: 1 491, 157.
29. **Bruckner Sylvia, Teodorescu Tatiana, Rădulescu A., Taindel Cl.** — Med. interna (Buc.), 1 493, 1958.
30. **Bruckner Sylvia, Teodorescu Tatiana** — Pediatria (Buc.), 2: 159, 1961.
31. **Bruckner Sylvia, Ioanesi Julia, Rusu V.** și colab. — Med. interna (Buc.), 9, 14: 991, 1964.

Scanned with OKEN Scanner

32. Bruckner Sylvia, Teodorescu Tatiana, Teodorescu Geta, Stroescu Gliceria, Stopler Tr., Georgescu Magdalena — Pediatria (Buc.), 1: 17, 1968.
33. Bruckner Sylvia, Predescu I., Teodorescu Feta, Taindel C., Vasiliu Petre — Viața med., 15, 12: 1 019 — 1968.
34. Burdin J. G., de Levergne E., Schmith J., Peters A. — Presse méd., 68: 1 291, 1960.
35. Brunell P. A., Dodd K. — J. Pediat., 53, 56: 65, 1964.
36. Carpenter R. R., Petersdorf R. G. — Amer. J. Med., 33: 262—275, 1962.
37. Cathala J., Hartin G. — Nourrisson, 48: 41, 1960.
38. Cherry J. D., Sheenan C. P. — New Engl. J. Med., 278: 1 001, 1968.
39. Chabert Y, Le Minor L. — Presse méd., 74, 78: 2 479—2 484, 1966.
40. Chabert Y. A. — Sem. Hôp. Paris, 4: 239, 1967.
41. Chaptal J., Jean R., Camps C., Dossa O. — Pédiatrie, 11: 687, 1956.
42. Chaptal J., Jean R., Cedilhac J., Navarro M., Meylan E. — Montpellier méd., 108: 1—37, 1965.
43. Clowell F. G., Sullivan J. H. H., Cohen J. R. — New Engl. J. Med., 262: 618, 1960.
44. Coleman S. J., Auld E. B., Cannen J. D., Rosenman S. B., Warren G. H. — J. Pediat., 74: 781, 1969.
45. Collins R. — Lancet, 87: 403—410, 1967.
46. Comes L., Pîrvu C., Mureșeanu T. — Meningitele stafilococice, Microbiologia (Buc.), 1: 32, 1961.
47. Dan B., Ioanesi Iulia — Viața med., 5: 47, 1957.
48. Deal W., Sanders E. — New Engl. J. Med., 281: 641—645, 1969.
49. Debzé R., Mozziconacci P., Grumbach R., Bourd P. — Sem. Hôp. Paris, 24: 1 469, 1948.
50. Dechéne E. — Laval méd., 26: 301, 1958.
51. Dispeignes J. — J. Méd. Lyon, 46: 2 017, 1965.
52. Dodge P. P., Schwartz M. N. — New Engl. J. med., 18, 272: 954, 1965; 19, 272: 1 003, 1965.
53. Duca Eugenia — Viața med., 16: 1 107, 1967.
54. Ducas P. — Sem. Hôp. Paris, 4, 43: 219—231, 1967.
55. Dukes M. — J. Pediat., 74: 848—852, 1969.
56. Vic Dupont A., Margairaz A., Cartier F., Assal R. — Presse méd., 72: 2 313, 1964.
57. Eickhoff T. C., Finland M. — New Engl. J. Med., 272: 395—398, 1965.
58. Eigler J. O., Wellman W. E., Rokee E. D., Keith H. M. și colab. — Proc. Mayo Clin., 36: 357—365, 1961.
59. Etienne M. și colab. — Ann. Pédiat., 41: 26—27, 421, 433, 1965.
60. Feldman H. — J. Amer. med. Ass., 5: 196—391, 1966.
61. Fischer D. A. — J. Dis. Child., 99: 90—97, 1960.
62. Forbes J. — Aust. Ann. Med., 11: 92, 1962.
63. Garber D., Higgins L. S., Davis J. — J. Amer. med. Ass., 11: 192—956, 1965.
64. Gavrilă I., Iurașog O., Cîrstina A., Rosenberg — Simposion cu tema „Meningitele", Cluj, 1967.
65. Gavrilă I. și colab. — Al III-lea Congres internațional de patologie infecțioasă, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962, p. 81—82.
66. Gavrilă I. și colab. — Meningitele în practica medicală, Ed. medicală, București, 1966.
67. Gaudebout C., Blayo M. — În: Problèmes actuels de réanimation, Librairie Arnette, Paris, 1966.
68. Geefhuysen J., Rosen E. U. — Med. J. S. Afr., 34: 986—993, 1960.
69. McGehee W. G., Rappaport S. I., Hjort P. F. — Ann. intern. Med., 67: 250, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

70. Girard F. — Sem Hôp. Paris, 42, 43: 2 544—2 552, 1966.
71. Golănescu Maria, Sideri Eli — Viața med., 2: 121, 1960.
72. Golda J., Lieberman E., Wright H. T. jr. — J Pediat., 74: 779, 1969.
73. Gotschlich E., Liu T., Artenstein M. — J. exp. Med., 129: 1 349—1 365, 1969.
74. Gottschlich E., Goldschneider I., Artenstein M. — J. exp. Med., 729: 1 367—1 384, 1969.
75. Gottschlich E., Goldschneider L., Artenstein M. — J. exp. Med., 129: 1 385—1 395, 1969.
76. Greene H. L. — Lancet, I: 861, 1968.
77. Groower R. V., Sutherland J. M., Landing B. H., — New Engl. J. Med., 264: 1 115—1 121, 1961.
78. Haggerty R. Y., Ziai M. — Peditrics, 25: 742—747, 1960.
79. Haggerty R. J., Ziai M. — Advanc. Pediat., 13: 129—181, 1963.
80. Hall D. H. — Lancet, I: 1 033, 1968.
81. Harvey L., D. Ingall Barton — Amer. J. Dis. Child, 4: 320, 1967.
82. Harter D. H., — Arch. Neurol. (Chic.), 9: 343—1 347, 1963.
83. Hayem F., — Sem. Hôp. Paris, 4: 232, 1967.
84. Herweg J. C., Middelkamp J. N., Hartman A. F. — J. Pediat., 63: 76—83, 1963.
85. Hoeprich P. D. — Medicine (Baltimore), 37: 143—160, 1958.
86. Howe C., Couthworth H. — Ann. intern. Med., 48: 1 384—1 387, 1958.
87. Hoyne A. L., Herzon H. — Ann. intern. Med., 33: 879, 1950.
88. Hurez A., Nevot P., Debray H., Joly B., Denimal B. — Arch. franç. Pédiat., 19, 9: 1 294, 1962.
89. Iancu A. și colab. — Arch. Un. Méd. Balcan, 1—4: 409—412, 1963.
90. Iurașog G. și colab. — Med. interna (Buc.), 18: 9, 1966.
91. Iurașog G. și colab. — Viața med., 13—21: 1 475—1 478, 1966.
92. Jervey L. P. — Arch. intern. Med., 111: 376—383, 1963.
93. Kagan B. — Antimicrobial therapy, W. B. Saunders Co., Philadelphia — Londra—Toronto, 1970.
94. Khan W., Ross S., Zaremba E. A. — Antimicrob. Agents. Chemother., 6: 393, 1966—1967.
95. Keys T. — Proc. Mayo Clin., 41: 179, 1966.
96. Kislak J. W., Marcuse D. J., Hass W. K. — Ann. intern. Med., 57: 128—132, 1962.
97. Kresky B., Buchbinder S., Greenberg I. M. — Arch. Pediat., 79: 63—71, 1962.
98. Lavetter A., Leedom J., Mathies A. — New Engl. J. Med., 285, 598—602, 1971.
99. Levin C. R. și colab. — Ann. intern. Med., 64: 5, 1 049, 1966.
100. Librech I. M., Seth R. K. — J. clin. Path., 14: 193—195, 1961.
101. Maccabe J. J. — Develop. Med. Child. Neurol., 4: 268, 1962.
102. Margaretten W., McAdams A. J. — Amer. J. Med., 25: 868—876, 1958.
103. Martin C. — J. Méd. Bordeaux, 137: 482, 1960.
104. Martin C. și colab. — Pédiatrie, 4: 430—435, 1964.
105. Marght E. — Dtsch. med. Wschr., 44: 1960, 1965.
106. Matheis A., Leedon J., Ivler D., Wencle P. — J. Amer. med. Ass., 203, 1: 30, 1968.
107. May C. D. — Pediatrics, 25: 316—328, 1960.
108. McKay R. J. Jr., Morissette R., Ingraham F. D., Matson D. D. — New Engl. J. Med., 242: 30, 1950.
109. Meade R. H. — J. Amer. med. Ass., 185: 1 023—1 030, 1963.
110. Mendez-Cashion D., Cordero — Ann. intern. Med., 54: 503—509, 1961.
111. Marselis J. G. jr., Sellers T. F. jr., Johnson J. E., Hook E. W. — Arch. intern. Med., 837—846, 1962.
112. Millar J. W., Siess E. E., Feldman H. A., Silverman C., Frank P. — J. Amer, med. Ass., 186: 139—141, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

113. **Moller B.** — Acta chir. scand., 109: 395—399, 1955.
114. **Mozziconacci P., Berkman M.** — Sem. Hôp. Paris, 30: 4 492, 1954.
115. **Mozziconacci P.** — Sem. Hôp. Paris, 41—42: 2 552—2 557, 1966.
116. **Mozziconacci P.** — Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 10, 891, 1967.
117. **Mozziconacci P.** — Rev. Prat., (Paris), 21: 26, 1971.
118. **Mulcare R. J., Harter D. H.** — Arch. Neurol. (Chic.), 7: 114—120, 1962.
119. **Najjar S.** — Pediatrics, 75: 449—453, 1969.
120. **Navarro M.** — Suplimente ale monografiilor medicale și științifice (nr. 94), Montpellier, 1961.
121. **Neimann N., Pierson M., Lescombes G., Gentin G., Duc M.** — Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiat., 36/7: 2 644, 472, 1960.
122. **Nestorescu N.** — Bacteriologie medicală. Ed. medicală, București, 1965.
123. **Nichols W. jr., Whooley P. V.** — J. Pediat., 61: 337—350, 1962.
124. **Nunnery E., Riley** — J. infect. Dis., 119: 404, 1969.
125. **Olafsson M., Lee Y. C., Abernethy T. J.** — New Engl. J. Med., 258: 465—470, 1958.
126. **Oldstone M.** și colab. — Neurology, 16: 693—700, 1966.
127. **Oppenheimer S.** și colab. — J. Lab. clin. Med., 73: 535—543, 1969.
128. **Overall J.** — Pediatrics, 76: 499—512, 1970.
129. **Pierret R.** și colab. — Presse méd., 83: 1 734—1 735, 1955.
130. **Pierson M., Burdin J. C., Manciaux M., Petit J.** — Arch. franç. Pédiat., 2., 16: 286, 1959.
131. **Pikup J.** — Postgrad. med. J., 42: 312, 1966.
132. **Plorde J. J., Hovland D., Garcia M., Petersdorf R. G.** — J. Lab. clin. Med., 65: 71, 1965.
133. **Predescu I.** — Viața med., 9: 769, 1958.
134. **Planiol Thérese** — Diagnosticul leziunilor intracraniene prin radioizotopi. Gammaencefalografia, Masson et Cie, Paris, 1959.
135. **Qusade F., Kristensen K. P.** — Acta med. scand., 1 715: 543—550, 1962.
136. **Ranecheff J., Shulman E., Fishman R.** — J. Pediat., 56: 399—411, 1960.
137. **Rapin M., Goulon M., Barois A., Nonailhat F.** — Problèmes actuels de réanimation (sub red. Mollaret), Libraire Arnette, Paris, 1966.
138. **Reed** și colab. — J. Amer. med. Ass., 5: 383, 1966.
139. **Robin L. A., Laumanier R., Fleury J., Magard H., Vandown P., Greeze A., de Menibus C., Forthomme** — Presse méd., 68: 1 617, 1960.
140. **Rosdahl N., Jeusen L. J., Ranek** — Nord. Med., 79: 146, 1968.
141. **Rosenthal A., Netter E., Weppner D.** — Pediatrics, 58, 3: 377, 1961.
142. **Ross E.** și colab. — New Engl. J. Med., 247: 541—547, 1952.
143. **Ross I., Kraybill E., Khan A.** — J. infect. Dis., 122: 562, 1970.
144. **Rottini G. D.** — Minerva pediat., 9: 1 241, 1957.
145. **Rusescu A.** și colab. — Pediatria, Ed. medicală, București, 1962.
146. **Ruedy J.** — Canad. J. Physio-Pharmacol., 46: 763—772, 1965.
147. **Schmuziger P., Wegmenn T.** — Dtsch. med. Wschr., 5: 149, 1965.
148. **Scherzer** și colab. — J. Pediat., 68: 731, 1966.
149. **Shaw E. B., Buyn H. B.** — J. Pediat., 56: 253—258, 1960.
150. **Sprecace G.** — J. Amer. med. Ass., 177/10: 706, 1961.
151. **Stiehmer-Damrosch D. S.** — J. Ped. int., 68: 457, 1966.
152. **Swartz M., Kunz L. J.** — New Engl. J. Med., 261: 889—892, 1959.
153. **Swartz M., Dodge P.** — New Engl. J. Med., 14, 725; 15, 770; 16, 842; 17, 898, 1965.
154. **Szentkirály E.** și colab. — Al III-lea Congres Internațional de patologie infecțioasă și epidemiologie, București, 1962, Ed. Acad. R.P.R., 1964.
155. **Szilágyi M.** — À propos d'un cas de meningite néonatale à Moraxella glucidolytica, Thèse, Paris, 1963.
156. **Taindel Cl.** — Viața med., 11, 747, 1969.
157. **Taindel Cl.** — Cercetări privind diagnosticul, terapia și evoluția meningitelor purulente ale copilului, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1969.
158. **Taindel Cl.** — Viața med., 16: 1 105, 1969.
159. **Taindel Cl., Păun L., Izbășescu A.** — Viața med., 7: 307, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

160. **Taindel Cl., Oproiu Liana, Burlacu Gabriela** — Viața med., 18, 1971.
161. **Thiodet J., Fournier A., Babeau P., Cabanuel C.** — Algérie med., 63: 649, 1959.
162. **Thomasin N., Mille A., Baroid M. Rapin** — Rev. Prat. (Paris), 15:30, 3 927, 1965.
163. **Thrupp L. D., Leedon J. M., Ivler D., Eehrle P. F., Portnoy B., Mathies A. W.** — Antimicrob. Agents Chemother., 5:206, 1966.
164. **Thurman W. G., Platou R. V.** — Sth med. (Bgham, Ala.)., 55: 518—522, 1962.
165. **Ting T. T. Y., In C. M., Wang H. C.** — Chin. med. J., 80/4: 356, 1960.
166. **Tolmas H. C., Winter J.** — J. Dis. Child., 94: 674—676, 1957.
167. **Turell R. C., Rosemna E.** — Arch. Neurol. Psychiat., 73: 141, 1955.
168. **Vâță Alla** — Viața med., 16:1 091, 1967.
169. **Voiculescu M. și colab.** — Viața med., 4: 307—312, 1958.
170. **Voiculescu M., Golăescu Maria, Căruntu Veronica, Dancu I., State Doina** — Congresul internațional de chimioterapie, Viena, 1967.
171. **Voiculescu M.** — Boli infecțioase, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971.
172. **Voiculescu M.** — Profilaxia meningitei meningococice, Viața med., 18, 1971.
173. **Waite C. L., Kline A. M.** — J. Dis. Child., 98: 379—384, 1959.
174. **Wallace J., Smith R., Garcia M., Petersdorf E.** — J. Lab. clin. Med., 3:70, 40, 1967.
175. **Waston D. G.** — J. Pediat., 50:352, 1957.
176. **Waston K. C.** — Arch. Dis. Child., 33:171, 1958.
177. **Weissmann Netter R., Levy Cl.** — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. — Paris, 73:23, 1957.
178. **Weiss W.** — Arch. intern. Med., 120:5, 517, 1967.
179. **Welshimer H. J., Winglewish N. G.** — J. Amer. med. Ass., 171:1 319—1 323, 1959.
180. **Williams M. J., Clapp M. P.** — J. Amer. med., Ass., 151: 732—734, 1953.
181. **Witty C. și colab.** — Brit. med. J., 1: 634, 1965.
182. **Wright H. T., MacAllister R. M., Ward R.** — New Engl. J. Med., 267, 142, 1962.
183. **Wright R. și colab.** — Amer. J. Dis. Child., 114: 113—122, 1967.
184. **Young L. M., Haddow J. E., Klein J. O.** — Pediatrics, 41:516, 1968.
185. **Yu J. S., Crausug A.** — Arch. Dis. Child., 38:391, 1693.
186. **Ziai H., Haggerty R. J.** — New Engl. J. Med., 259:314, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţii micotice ale sistemului nervos central

În ultima perioadă de timp, micozele viscerale şi micozele sistemului nervos au devenit mai frecvente. Această creştere se datoreşte creşterii numărului bolilor cronice, care scad rezistenţa organismului, predispunînd la apariţia infecţiei micotice, ca şi unor metode de tratament moderne care favorizează apariţia acestor infecţii (tratamente prelungite cu antibiotice, cu corticoizi, cu citostatice, transplante de organe).

Infecţia micotică a sistemului nervos central poate fi primară (mai rar) sau secundară (20, 58). Infecţia primară se prezintă mai frecvent sub formă de meningită, encefalită, meningoencefalită sau mai rar sub forma unui proces înlocuitor de spaţiu.

Determinările secundare apar, de obicei, după infectarea cu acelaşi microorganism a altor organe, cel mai frecvent plămînul şi rinichiul. În cadrul diseminării, localizarea nervoasă reprezintă ultima fază a diseminării micotice.

Aceste localizări nervoase rămîn, de multe ori, mute clinic. Simptomatologia nervoasă nefiind totdeauna bine conturată, localizările nervoase sînt mai frecvente decît se crede. În multe cazuri, ele sînt descoperiri ale necropsiei. Sînt însă şi cazuri cînd tabloul clinic este dominat de manifestările nervoase, iar necropsia pune în evidenţă şi alte localizări micotice (9, 14).

Manifestări nervoase secundare însă pot fi determinate de majoritatea fungilor: Criptococcus, Candida, Histoplasma, Nocardia, Aspergillus, Coccidioides.

De obicei, în cadrul diseminării micotice, localizarea nervoasă se produce în faza finală a unei boli îndelungate, cu evoluţie severă. Prognosticul este, de obicei, nefavorabil.

Tratamentul acestor micoze s-a îmbunătăţit foarte mult în ultimul timp, prin folosirea unor antifungice, care aplicate la timp şi în condiţii corespunzătoare pot ameliora mult evoluţia acestora (11, 59).

Scanned with OKEN Scanner

Criptococoza

Criptococcus neoformans (Torula histolytica) este o levură adevărată, înconjurată de o capsulă mucilaginoasă, care trăiește în stare saprofită în special în lapte.

La om, determină infecții subacute sau cronice ale meningelor și ale creierului, pentru care are o afinitate specială (28, 33, 40, 46, 62).

Infecția pulmonară inițială trece deseori neobservată. Boala este rară; deseori se grefează pe o stare patologică gravă (Hodgkin, reticulosarcom, leucemie). Manifestările nervoase reprezintă 50% din manifestările clinice produse de C. neoformans.

Criptococcus neoformans se găsește de obicei în excretele păsărilor și în pămîntul conținînd aceste excrete, pătrunzînd la om prin inhalație în plămîn; poate urma o diseminare, în special la bolnavi cu diabet zaharat sau cu neoplasme, mai ales cînd aceștia utilizează corticosteroizi sau medicamente imunosupresive (32).

Excretele porumbeilor și mai puțin ale altor păsări reprezintă sursa de C. neoformans. La mînuitorii de porumbei s-au constatat titruri mari de anticorpi față de C. neoformans (39). De asemenea, laptele contaminat a fost incriminat ca sursă de infecție. Locul primar al infecției cu C. neoformans la om este tractul respirator, iar diseminarea se face hematogen.

Manifestările clinice sînt pulmonare și neurologice. Boala are un debut insidios. De obicei, evoluția este cronică și fatală; au fost raportate și remisiuni, chiar fără tratament specific antifungic.

Criptococoza sistemului nervos central se manifestă de obicei ca o meningită sau, dacă invadează creierul, ca o meningoencefalită. Mai rar, determină leziuni cerebrale extinse, constînd din mase mari de celule fungice, înconjurate de o capsulă granulomatoasă largă. Uneori, leziunile granulomatoase ale cerebelului sau ale creierului mare (granulom solitar) sugerează clinic un proces înlocuitor de spațiu (16). Carton a constatat că 42 de cazuri din 178 au necesitat terapie neurochirurgicală, pentru granuloame ale creierului și ale măduvei spinării (32).

Aspectul de meningită apare mai rar; mai frecvent se constată meningoencefalita cu semne de encefalită difuză sau cu alte localizări. Chiar dacă aspectul inițial este de meningită pură, evoluția subacută sau cronică duce la afectarea encefalului, cu apariția simptomatologiei encefalitice. Clinic poate îmbrăca aspectul acut, subacut sau cronic.

Forma acută este foarte rară. Boala apare brusc, cu febră, frisoane, cefalee violentă, atroce, vărsături, apariția rapidă a semnelor meningiene, apoi a semnelor encefalitice, obnubilare, depresiune sau iritabilitate, stare confuzională, delir, paralizii de nervi cranieni. Se constată un L.C.R. clar, hipertensiv, cu reacția Pandy intens pozitivă, cu cîteva sute pînă la 3 000 de elemente/mm^3, în care predomină polinuclearele sau în proporții egale cu limfocitele (9). Starea generală se înrăutățește rapid, moartea survenind după 8—10—12 zile de la debutul bolii. La ne-

Scanned with OKEN Scanner

cropsie, din leziunile granulomatoase din encefal şi din meninge, se poate izola C. neoformans (26).

Forma subacută are un debut lent, cu semne de infecţie respiratorie şi febră mică. Cefaleea, la început intermitentă, este apoi continuă, crescînd în intensitate. Treptat apare fotofobie, redoare de ceafă, Kernig, vărsături, somnolenţă, apatie. Puncţia lombară arată un L.C.R. clar, hipertensiv, cu reacţia Pandy pozitivă, cu cîteva sute elemente/mm^3; glicorahia este scăzută, iar albuminorahia crescută.

Apar apoi semnele de localizare encefalitică, manifestate în special prin tulburări oculare: ambliopie, nistagmus, strabism, diplopie, oftalmoplegie, pierderea reflexelor pupilare la lumină. Examenul fundului de ochi arată edem papilar moderat. Concomitent, apar şi tulburări psihice ca depresie, indiferenţă, dezorientare, delir. Tulburările de somn sînt rebele. Starea de excitaţie este din ce în ce mai intensă, apoi apar convulsii, paralizii, ataxie, comă urmată de exitus (9). Evoluţia poate dura, uneori, cîteva luni de zile, cu recrudescenţe ale simptomatologiei (33).

Forma cronică este modalitatea de evoluţie cea mai frecventă a meningitei cu C. neoformans. Debutul este insidios, cu cefalee intermitentă frontală şi temporală, care precede cu mult timp celelalte semne. Apar apoi fotofobie, vărsături, semne meningiene de contractură musculară, care rămîn însă discrete mult timp. Febra este moderată sau chiar lipseşte. Tulburările descrise survin în perioade întrerupte de faze complet asimptomatice clinic. Semnele de localizare encefalitică apar după luni de zile şi se instalează treptat (diplopie, nistagmus, strabism, oftalmoplegie, pierderea reflexelor pupilare la lumină). Apar apoi semne de blocare şi de hipertensiune intracraniană (cefalee atroce, vărsături incoercibile, cecitate completă). Examenul fundului de ochi arată edem papilar, neuroretinită, hemoragii retiniene, atrofie optică. Apar tulburări psihice, care cresc în intensitate (depresie, irascibilitate, confuzie, obnubilare) (9).

În primele luni, L.C.R. este hipertensiv, clar sau xantocromic, cu reacţia Pandy pozitivă cu albuminorahia crescută, clorurahia şi glicorahia scăzute, cu cîteva sute de elemente/mm^3, predominînd iniţial polinuclearele, apoi limfocitele.

Evoluţia se întinde pe luni şi chiar ani de zile, cu tulburări din ce în ce mai grave, produse de meningita cronică, adezivă, progresivă. Moartea se produce prin caşexie progresivă.

Uneori, debutul poate fi acut, iar cronicizarea se produce prin recrudescenţe şi recăderi repetate, ajungîndu-se la acelaşi aspect.

Diagnosticul criptococozei sistemului nervos central este dificil (37). Testul cu cerneală de India în L.C.R. este insuficient de sensibil. Recent, Gordon a arătat valoarea diagnostică a aglutinării pe lamă cu latex a antigenului criptococozic, cînd se utilizează împreună cu un test de aglutinare pentru anticorpii faţă de C. neoformans.

Criptococcus neoformans este un fung încapsulat; prin coloraţie cu cerneală de India, se poate evidenţia capsula care nu se colorează în jurul microorganismului. În L.C.R., fungul poate fi confundat cu limfo-

Scanned with OKEN Scanner

cite sau alte celule mononucleare. Cultura se poate obţine pe mediul Sabouraud, dar creşterea este lentă după mai multe săptămîni.

Patogenitatea este demonstrată prin inoculare intracerebrală la şoarece, care se îmbolnăveşte în 6 săpţămîni, dacă infecţia este virulentă (16).

Tratamentul. *Amfotericina B*, introdusă în 1956, a însemnat un mare progres în tratamentul criptococozei (1, 2, 3, 17, 21, 36, 41).

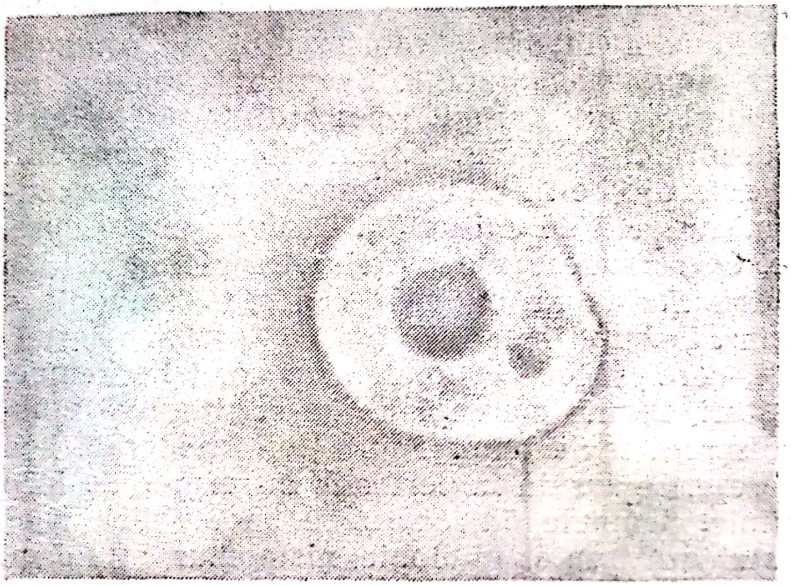


Fig. 29. — Cryptococcus neoformans. Sediment de L.C.R., prepararea cu cerneală de India, examen microscopic în contrast de fază (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

Amfotericina B este administrată într-o doză zilnică de 0,5—1 mg/kilocorp intravenos; unii autori încep cu o doză mai mică. Doza este administrată într-o anumită parte a zilei, zilnic dacă bolnavul o poate tolera, dacă nu la intervale mai lungi (16).

Injecţiile intrararahidiene au fost restrînse pentru cazurile în care terapia intravenoasă a fost ineficientă. Forma de administrare orală a medicamentului există, dar forma coloidală, care este bine absorbită, produce crampe abdominale severe, diaree, greaţă şi anorexie. Forma microcristalină nu are efecte secundare, dar nu determină un nivel sanguin suficient (16).

Amphotericina B trebuie administrată deci intravenos şi pentru o lungă perioadă ceea ce este un dezavantaj. Reacţii adverse după amfotericina B: greaţă, vomismente, febră, cefalee, anemie, alterarea funcţiei hepatice, flebită locală şi cea mai serioasă tulburare, tulburarea funcţiei renale, cu creşterea ureei şi creatininei în sînge, cu albuminurie, hematurie şi leucociturie (12). După Buttler (10), peste 80% din pacienţi au prezentat tulburări renale. Persistenţa tulburărilor renale este legată de doza totală şi poate fi redusă prin creşterea intervalului de timp între doze. Într-un raport al Institutului Naţional de Sănătate din S.U.A. se relatează că din 47 bolnavi, trataţi cu Amphotericină B pentru meningită cu C. neoformans, 41 au prezentat o ameliorare iniţială cu dispariţia fungului din L.C.R., iar recăderile (de la 1 la 4 re-

Scanned with OKEN Scanner

căderi) au apărut la 11 bolnavi. Au răspuns favorabil la tratament 30 de bolnavi, iar 6 au decedat (10).

Înaintea utilizării amfotericinei B, astăzi medicamentul de elecţie, meningita criptococozică era mereu fatală; statisticile recente arată o mortalitate de numai 17%.

Chirurgia pulmonară pare să predispună la criptococoza sistemului nervos central; din această cauză se recomandă tratamentul cu amfotericină B pre- şi postoperator, la bolnavii care sînt cunoscuţi că poartă C. neoformans în organism (32).

Fluorocitozina a fost, de asemenea, încercată în tratament cu succes în S.U.A. şi în Anglia în infecţii fungice sistemice (39).

Există puţine date despre utilizarea acestei substanţe. S-a raportat un răspuns bun la un bolnav în vîrstă cu meningită, care făcuse o recădere după o ameliorare iniţială cu amfotericină B. Un alt caz, care nu a putut tolera amfotericina B, s-a ameliorat repede cu fluorocitozină. Avantajul acestui medicament este că se administrează pe cale orală şi că poate fi obţinut un nivel mare în L.C.R. Ca reacţii adverse s-au observat scăderea elementelor formatoare de sînge în măduva osoasă şi alterarea funcţiei hepatice (TGO puţin crescută). Nu s-au observat tulburări ale funcţiei renale (16).

Candidoza

Candida albicans este un fung filamentos, deseori saprofit pe piele şi mucoase, care în condiţii particulare provoacă infecţii acute, subacute sau cronice ale pielii, mucoaselor şi, mai rar, infecţii viscerale sau generalizate.

Principalele manifestări provocate de diversele specii de Candida sînt: manifestări cutanate, mucoase, digestive, bronhopulmonare şi viscerale (abcese cerebrale, renale, pleurale) sau chiar septicemie.

Candida albicans este principalul responsabil al manifestărilor patologice, dintre care cele mai caracteristice sînt muguet-bucal, perlèche, muguet vaginal, intertrigo, perionixis. Muguet este o infecţie benignă, dar poate deveni o afecţiune gravă la sugar şi uneori la adult prin extinderea la faringe, bronhii, plămîni, esofag şi intestin. Pătrunzînd în capilarele intestinale, C. albicans poate fi diseminată hematogen în organele profunde: rinichi, plămîni, creier.

În apariţia candidozelor un rol important îl joacă vîrsta, terenul, factori endocrini (diabet, hipoparotiroidism) precum şi tratamentul cu antibiotice.

Sursa de infecţie este considerată în general ca endogenă, C. albicans fiind saprofit obişnuit pe mucoase şi pe piele. Contaminarea nounăscutului cu C. albicans se face de la mamă, în momentul trecerii prin vagin şi mai ales în perioada neonatală.

Candida albicans este considerat saprofit, dar şi patogen. Sistemul nervos central şi L.C.R. nu păstrează acest fung la omul normal şi pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența lui în aceste locuri indică mereu starea de boală. Fungul este izolat adeseori prin culturi din secreție bucală vaginală și intestinală la omul normal (32).

Candidoza sistemului nervos central este relativ rară. În afară de meningite, se întîlnesc abcese cerebrale mari, microabcese și granuloame miliare (50). Infecția primară, de obicei, constă dintr-un mare abces cerebral, pe cînd infecția secundară produce mai ales diseminare de microabcese sau granuloame miliare (32, 60).

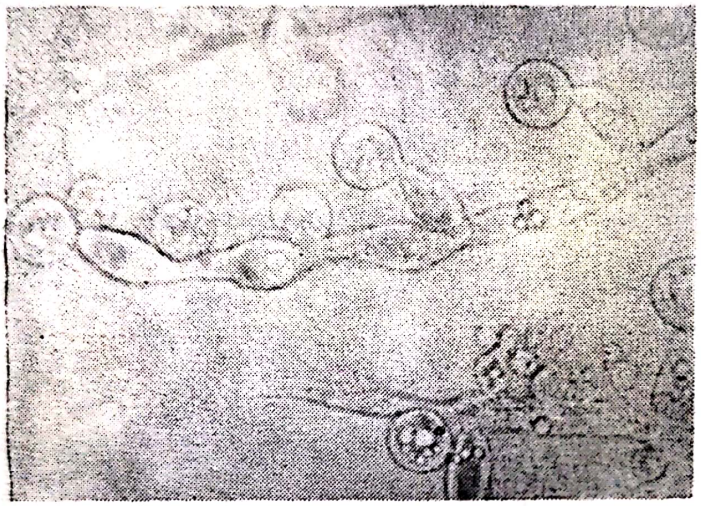


Fig. 30. — Candida albicans. Chlamidospori caracteristici la hifele terminale (mărirea foarte mare) (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

Meningita candidozică debutează cu cefalee, care se intensifică lent, redoare de ceafă, vărsături, febră 38—39°. Lichidul cefalorahidian este clar, hipertensiv cu compoziția normală. În L.C.R., se constată chiar de la început prezența celulelor de C. albicans. Ulterior, numărul de elemente/mm³ în L.C.R. cresc mult; la fel crește albuminorahia. Starea clinică se agravează, apar tulburări de vedere și edem papilar. Evoluția se face, de obicei, către comă și exitus (9).

Encefalita candidozică apare excepțional de rar. Se cunosc totuși cazuri de encefalită cu leziuni granulomatoase, cu tablou clinic grav de encefalită acută, în care necropsia nu a arătat alte localizări. Evoluția este letală (9).

S-au descris și abcese cerebrale și abcese în măduvă, fără alte localizări, cu simptomatologie de proces înlocuitor de spațiu. Evoluția este, de asemenea, letală.

Diagnosticul se face prin examenul frotiurilor și prin izolarea C. albicans în cultură. Recoltarea se face din leziunile cutanate, mucoase și se examinează frotiul colorat Gram sau Giemsa.

Izolarea C. albicans se face prin *culturi* pe geloză glucozată, pe Sabouraud, medii la care s-au adăugat antibiotice antibacteriene. Izolarea este greu de interpretat, deoarece acest fung există și la sănătoși în stare saprofită și este greu de determinat rolul patogen.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea patogenității pe animale este importantă pentru stabilirea rolului patogen al unei tulpini izolate și identificate ca fiind Candida. Iepurele ca și șobolanul și șoarecele este animalul cel mai sensibil la infecția experimentală cu C. albicans. Inoculată pe cale intravenoasă la iepure, C. albicans provoacă moartea animalului în 3—7 zile (C. tropicalis are aceleași efecte, dar numai în 50% din cazuri, iar celelalte specii nu sînt patogene). La necropsie, animalul prezintă plămîni foarte congestionați, rinichii hipertrofiați cu microabcese, meningele congestionat.

Unii autori consideră important pentru diagnostic *testul cutanat cu extract de C. albicans;* avînd însă în vedere faptul că 60% din populația adultă are această reacție pozitivă, acest test nu are valoarea diagnostică. Dar la un bolnav care are manifestări alergice (eczemă, urticarie) o intradermoreacție cu o papulă depășind 10 mm și cu reacție focală au importanță diagnostică.

Tratamentul candidozei se poate face cu oarecare succes cu amfotericină B (43), nistatină, pimaricină. Recent, a fost tratat cu succes un caz de candidoză a sistemului nervos central la un bolnav diabetic cu 5-fluorocitozină. Doza a fost de 2—4 g/zi, timp de 21 de zile. În timpul administrării de fluorocitozină trebuie urmărită leucograma, deoarece poate determina pancitopenie (32).

Tratamentul bolii primare este absolut necesar, deoarece prognosticul bolnavilor depinde, de cele mai multe ori, de această boală.

Histoplasmoza

Fungii din genul *Histoplasma* pot produce două forme de boală:

— histoplasmoza clasică determinată de *Histoplasma capsulatum* (fungi mici de 1—3 microni, cu localizare în sistemul reticuloendotelial);

— histoplasmoza africană.

Histoplasmoza este o boală rară și polimorfă, care de cele mai multe ori nu este diagnosticată corect. Boala poate îmbrăca aspecte clinice diferite, de la infecții inaparente sau subclinice, pînă la infecții foarte grave și chiar mortale. Uneori, histoplasmoza simulează o infecție banală și benignă a căilor respiratorii, o pneumopatie acută sau o tuberculoză pulmonară nodulară, ulcerocavitară sau o granulie. Alteori, apare ca o infecție locală cutanată sau mucoasă sau ca o boală generală, progresivă și cu evoluție letală.

Cercetările întreprinse în ultimii 10 ani au arătat că histoplasmoza este o boală frecventă în unele regiuni ale Americii de Nord și de Sud, dar că ea poate fi întîlnită în foarte multe alte regiuni ale globului. S-au descris în diferite țări mai multe cazuri de histoplasmoză, care au fost confirmate anatomopatologic sau prin izolarea agentului cauzal de la bolnav sau prin intradermoreacție. S-a dovedit cu ocazia unor cercetări mai amănunțite că în unele regiuni (în special în America Centrală), o

Scanned with OKEN Scanner

serie de bolnavi etichetaţi şi trataţi ca bolnavi de tuberculoză pulmonară (cu intradermoreacţie negativă la tuberculină) erau de fapt bolnavi de histoplasmoză.

Histoplasma capsulatum se găseşte în natură în sol, în locurile umbrite, pivniţe, peşteri, precum şi în fecalele unor păsări, lilieci şi mamifere domestice şi peridomestice. În unele regiuni, porumbeii par să fie principalul izvor de infecţie. Agentul patogen se prezintă sub formă

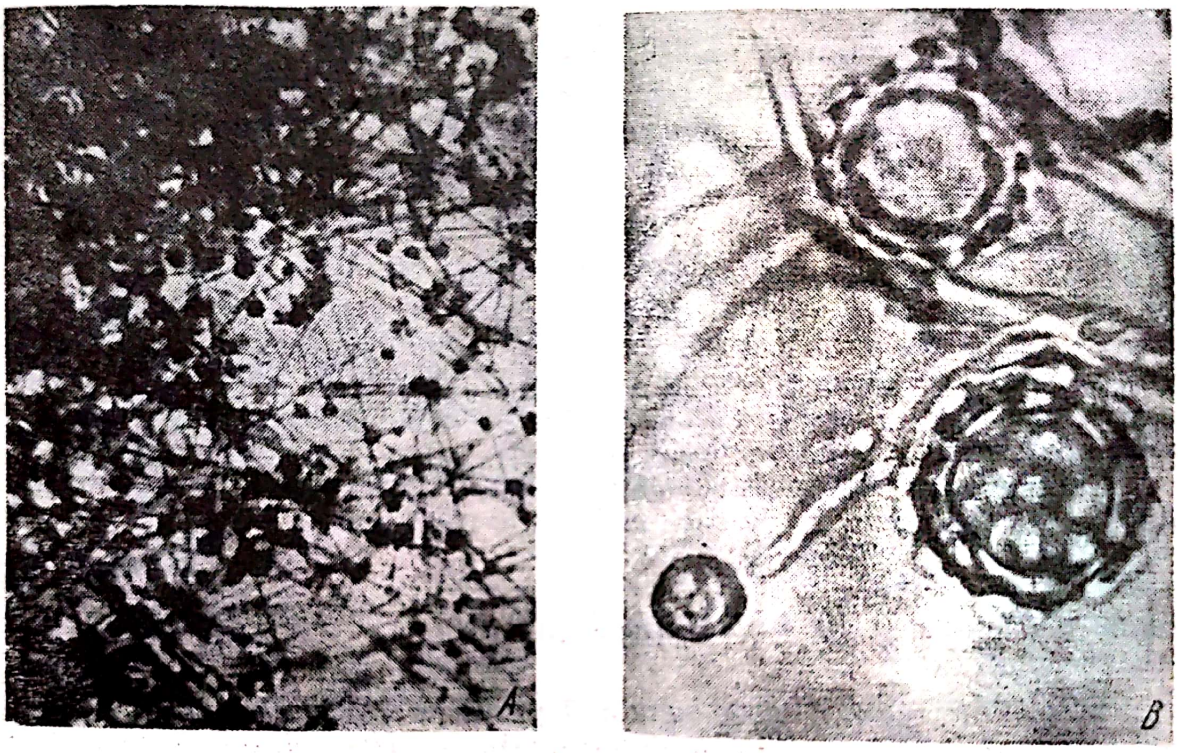


Fig. 31. — Histoplasma capsulatum. Stînga — înmulţirea miceliilor pe Sabouraud, după 14 zile de incubaţie la 25°. *Dreapta* — acelaşi aspect la o mărire foarte mare (Atlas of Diagnostic Microbiology. S. Stanley, Schneierson M. D.).

micelială şi levuriformă. În organism, în interiorul celulelor, se prezintă sub formă de corpusculi rotunzi sau ovalari, de 1—4 microni diametru, înconjuraţi de o zonă puternic refrigentă. Pe medii artificiale bogate, ca geloză cu plasmă sau ser cu penicilină şi streptomicină, H. capsulatum creşte sub formă levuriformă (antibioticele citate favorizează creşterea histoplasmei atît *in vitro*, cît şi *in vivo*). Pe medii mai sărace (geloză glucozată Sabouraud), creşte sub formă micelială.

Biopsia măduvei osoase este utilă, deoarece poate arăta prezenţa H. capsulatum. De asemenea, culturile din variate ţesuturi au dat rezultate pozitive în 74% din cazuri (32).

Epidemiologie. Histoplasmoza clinică se manifestă sub formă de cazuri izolate, mai ales în mediul rural şi mai frecvent la copii decît la adulţi. Infecţia se face aerogen prin inhalarea aerului în care plutesc sporii patogeni sau prin contact direct cu obiecte puternic contaminate.

Scanned with OKEN Scanner

Contagiunea interumană pare să nu se producă. S-au relatat unele epidemii de fermă sau printre muncitorii care lucrau în anumite condiţii în pivniţe, cripte sau peşteri, sau care intrau în contact cu porumbei, lilieci etc., sau cu dejecţiile lor. S-au mai semnalat cîteva infecţii de laborator, dintre care unele foarte grave (prepararea histoplasminei, fără măsuri speciale de protecţie, poate fi periculoasă).

Studiindu-se alergia cutanată la histoplasmină s-a constatat că în regiuni întinse ale Americii de Nord şi Centrală şi într-unele regiuni limitate din America de Sud şi din Africa, procentul intradermoreacţiei pozitive la populaţie întrece 20% şi chiar 30% la copii sub 10 ani. Cercetările limitate întreprinse în Europa centrală şi răsăriteană au arătat un procent de reacţii pozitive la populaţie sub 2%. În unele ţări, cu toate cercetările întreprinse, nu s-au înregistrat intradermoreacţii pozitive.

În S.U.A., histoplasmoza este o infecţie răspîndită, cuprinzînd o populaţie de 30 de milioane cu intradermoreacţie pozitivă. Histoplasmoza sistemului nervos central (14) apare în aproximativ 7,5% din cazuri. În histoplasmoza diseminată afectarea sistemului nervos central ajunge la 24%. Histoplasmoza nu afectează numai sistemul nervos central. Ea este primar o infecţie pulmonară, se presupune că fungul ajunge la creier prin diseminare arterială. Leziunile neuropatologice pot fi meningiene, parenchimatoase sau ambele. Leziunile parenchimatoase pot fi granuloame singulare sau multiple şi deseori ele au centrul necrotic (8).

Recent, histoplasmoza, pe lîngă alte infecţii sistemice micotice, s-a dovedit a fi în creştere importantă în operaţiile de transplantare, implicînd şi terapia imunosupresivă (31). La aceşti pacienţi, determinările neurologice sînt anunţate prin tulburări de comportament şi convulsii. Dacă se fac culturi din L.C.R. în momentul apariţiei simptomelor neurologice diagnosticul poate fi posibil (32).

Clinic, boala a fost descrisă în 1906 şi pînă în 1940 ea a fost considerată ca o boală rară, acută, diseminată, progresivă şi care duce totdeauna la moarte. În ultimul timp, s-a constatat că histoplasmoza este mult mai frecventă decît se credea, că poate îmbrăca diferite aspecte şi că poate avea un mers benign, localizat sau chiar inaparent. În infecţiile respiratorii sărace, pot să apară noduli rari pulmonari tuberculoizi care evoluează în mod benign sau chiar asimptomatic. În infecţiile respiratorii mai bogate, boala poate îmbrăca aspectul clinic al unei pneumopatii acute, subacute sau cronice. Rareori, mai ales la bolnavii trataţi cu antibiotice, se produce o diseminare hematogenă, cu însămînţări viscerale multiple, în ficat, splină, rinichi etc. şi cu evoluţie progresivă, de regulă fatală.

La persoanele mai în vîrstă, se pot produce leziuni cutanate sau mucoase (noduli, papule, ulcere, abcese, erupţii de tip polimorf sau eritem nodos etc.).

În *histoplasmoza pulmonară,* de multe ori examenul radiologic este primul care semnalează modificări difuze sau localizate, uneori intersti-

Scanned with OKEN Scanner

ţiale, care simulează o tuberculoză pulmonară evolutivă, o granulie sau o tuberculoză ulcerocavitară.

Forme clinice: forma pulmonară acută, forma pulmonară cronică, forma diseminată progresivă şi forma localizată benignă neprogresivă.

S-au mai semnalat afecţiuni granulomatoase şi ulceroase nazofaringiene: noduli, papule, ulcere şancriforme, piodermite furunculoide şi impetiginoase, sindroame purpurice, reacţii reticuloendoteliale şi leucemoide (mai ales în însămînţările medulare), tuberculoame cerebrale, meningite etc.

Histoplasmoza sistemului nervos central, care apare cu o frecvenţă între 7% (14) şi 10% (52, 53) se manifestă sub formă de meningită cu lichid clar de encefalită difuză sau sub formă de granulom solitar (histoplasmom), cu simptomatologie de proces înlocuitor de spaţiu.

Evoluţia este foarte variabilă, putînd dura 2—3 săptămîni sau mai multe luni sau chiar 4—8—16 ani. Histoplasmoza diseminată are, de obicei, un mers progresiv către moarte, cu toate tratamentele încercate. Evoluţia este gravă în toate cazurile diseminate netratate.

S-au observat cazuri rare de histoplasmoză generalizată cu evoluţie spontană către vindecare.

Diagnosticul se pune pe date epidemiologice, clinice, radiologice prin intradermoreacţia la histoplasmină şi prin izolarea în cultură a H. capsulatum din sînge, ţesuturi (ficat, splină, măduva oaselor), spută, lichid de spălătură gastrică, scaun sau L.C.R. În cazurile acute diseminate, hemocultura este pozitivă în 20—70% din cazuri.

Culturile se fac pe geloză Sabouraud, la 25—30° sau pe geloză-sînge, creier-cisteină la 37°.

Pasajul prin animal dă rezultate mai bune decît cultura directă. Pentru aceasta se inoculează intraperitoneal hamsterul auriu şi şoarecele care după 8—30 de zile sînt sacrificaţi. Se fac apoi culturi din ficat şi din splină.

Intradermoreacţia la histoplasmină devine pozitivă la 4—6 săptămîni de la debutul infecţiei. Este un indiciu bun al infecţiei în formele subclinice, dar poate deveni negativă în 50% de cazurile de histoplasmoză diseminată progresivă (anergie). Uneori, apar reacţii încrucişate cu alte infecţii fungice. Intradermoreacţia la histoplasmină dă un răspuns imediat (de hipersensibilitate) la 15—20 de minute, după practicarea ei, sau unul întîrziat (de tip tuberculină), cu 18—24 de ore mai tîrziu.

Tratamentul. Graţie amfotericinei B, evoluţia mortală a histoplasmozei generalizate nu mai este regula. Amfotericina B este medicamentul de elecţie, dar adesea trebuie utilizat împreună cu tratamentul neurochirurgical (32).

S-a comunicat un caz de granulom central necrotic în cerebel determinat de H. capsulatum (8). Îndepărtarea chirurgicală a granulomului şi tratamentul postoperator cu 2 910 mg de amfotericină B intravenos şi 46 mg intrarahidian pe o perioadă de 12 săptămîni a dus la vindecarea bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Nocardioza

Nocardioza este o infecție în general pulmonară la origine și apoi cutanată și cerebrală, determinată de *Nocardia asteroides*, care face parte din familia *Actinomycetaceae*, genul *Nocardia*. Izolat încă din 1890 de Eppinger, dintr-un abces cerebral la om, Nocardia este aerob și, în principal, saprofit în iarbă, grăunțe și în pământ. În coloratie este uneori acidorezistent.

Ocazional, *Nocardia asteroides* poate contamina omul pe cale aeriană sau prin țesuturi anterior traumatizate și apoi poate disemina pe cale hematogenă. Nocardioza este o infecție cronică, incidența ei fiind în creștere în ultimii ani (4, 5, 6, 44, 45).

Nocardioza pulmonară este cea mai obișnuită manifestare clinică la om, deseori simulînd tuberculoza (22, 27).

Nocardioza sistemului nervos central se manifestă în majoritatea cazurilor, sub formă de *abces cerebral* (18, 19, 25, 42, 47, 49, 54, 57). Toate cele 18 cazuri de nocardioză ale sistemului nervos central publicate au fost diagnosticate preterminal sau postmortem, cu excepția unei meningite.

Semnele neurologice apărute la mai multe luni după apariția primelor manifestări (tuse sau abces subcutanat) au fost legate de localizarea abcesului în sistemul nervos central și de hipertensiunea intracraniană. La necropsie, s-au constatat leziuni mai ales pulmonare și în țesutul subcutanat.

Incidența nocardiozei este semnificativ mai crescută la bolnavii cu afecțiuni debilitante și, în mod particular, la cei care au primit cortizon sau/ și agenți citotoxici (61).

Nocardioza sistemului nervos central este cel mai frecvent secundară determinării pulmonare. Afectarea neurologică apare la 30% dintre bolnavii cu infecții diseminate.

Meningita cu Nocardia este rară în absența abcesului alăturat (23). S-au comunicat cazuri de meningită, concomitent cu osteomielită craniană (61).

Manifestările neurologice ale nocardiozei au o origine metastatică. În stadiul precoce, se dezvoltă encefalită purulentă metastatică, urmată de abces cerebral încapsulat. Uneori, reacția inflamatorie meningiană a fost suprinzător de slabă sau chiar absentă. Alteori, un tablou de meningită francă domină tabloul clinic (38).

În leziunile cronice apare necroza tisulară și formarea abcesului cu inflamație granulomatoasă nespecifică în jur.

Diagnosticul nocardiozei nu poate fi făcut prin mijloace clinice sau radiologice, dar poate fi suspectat cînd se asociază o stare infecțioasă cronică cu limfadenopatie și leziuni pulmonare și cerebrale.

Izolarea N. asteroides este relativ simplă, deși dovada patogenității este uneori greu de făcut. Este un microorganism filamentos, aerob, grampozitiv, parțial acidorezistent.

Scanned with OKEN Scanner

Coloniile tipice (netede sau încreţite) se dezvoltă în 2—3 săptămîni la 37° sau la temperatura camerei pe medii simple (geloză, glucoză Sabouraud).

Cele mai multe specii din genul *Nocardia* sînt saprofite. *Nocardia asteroides* este patogenă la animale şi la om, dar pragul de patogenitate este variabil; injecţia intravenoasă la iepure produce abcese miliare în multe organe, iar injecţia subcutană sau intramusculară produce numai abces local.

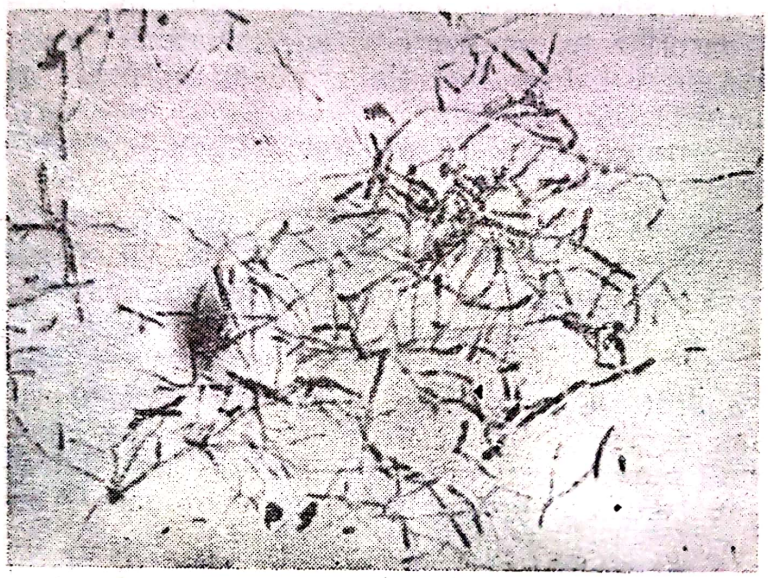


Fig. 32. — Nocardia asteroides. Frotiu din cultură aerobă din abces osos; colorație Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

Tratamentul. Nocardioza sistemică fără determinare în sistemul nervos central, a fost invariabil fatală pînă în 1941. De atunci, un număr mic de recuperări s-au descris după tratament masiv cu sulfadiazină, penicilină, streptomicină, administrate intravenos, intramuscular sau intrarahidian.

Mortalitatea generală în această boală este foarte crescută: 78% (61). S-a relatat un caz de nocardioză pulmonară, cu abces cerebral, vindecat după excizia abcesului şi tratament cu penicilină (35).

Tratamentul cu succes al nocardiozei cerebrale necesită cura chirurgicală a focarului şi chimioterapie şi antibioticoterapie extrem de intensă şi prelungită. Abcesul trebuie să fie excizat radical, simplul drenaj fiind insuficient datorită caracterului multilocular al abcesului şi a creşterii prolifice a microorganismului.

Pentru a asigura un tratament medical eficient, este necesară studierea sensibilităţi microorganismului la antibiotice.

Cercetările *in vivo* arată că sulfamida este medicamentul cel mai activ. Toţi autorii sînt de acord că *sulfadiazina* este eficientă şi că ea trebuie administrată în cantităţi mari, o lungă perioadă de timp. Opinia autorilor asupra penicilinei este împărţită, cei mai mulţi cercetători o consideră ca inefectivă. După List, sensibilitatea la penicilină a nocardiei este mică. Este probabil că sensibilitatea la penicilină a diver-

selor tulpini este variabilă (38). În tratamentul nocardiozei trebuie administrată sulfadiazina, în doze mari și pentru o lungă perioadă de timp. Dacă este utilizată *penicilina*, ea trebuie administrată în cantități mari.

Nocardia asteroides s-a dovedit sensibilă *in vitro* și la doze mari de tetraciclină, streptomicină, ampicilină, penicilină, cloramfenicol, novobiocină, acid fusidic, cefalosporină, colistină, nitrofuran, neomicină și polimixină B. La sulfamide, s-a arătat deosebit de sensibilă, în special la sulfadiazină și sulfizoxazol; de asemenea, este parțial sensibilă la virginamicină și acid nalidixic. Poate fi rezistentă la cantități mici de penicilină, oxacilină, eritromicină, kanamicină, bacitracină (32).

S-a relatat efectul favorabil al tratamentului combinat cu *cicloserină+sulfadiazină* (30). Ambele medicamente pătrund bine în L.C.R. chiar în absența leziunilor inflamatorii. N. asteroides este sensibilă la cicloserină la concentrații sanguine de 10 mcg/ml și la sulfadiazină la 27 mcg/ml.

Nivelul sanguin trebuie menținut înalt în primele 4—6 săptămîni de tratament, apoi se administrează cantități mai mici timp de 6 luni.

Aspergiloza

Fungii din genul *Aspergillus* apar microscopic ca fragmente de hife cu spori mici, rotunzi, verzi, de 2—3 microni diametru; ei sînt agenții contaminanți cei mai obișnuiți ai laboratorului. În același timp, ei sînt capabili să determine serioase îmbolnăviri. Cel mai des afectează urechea, pielea, sinusurile, bronhiile, plămînul, oasele și meningele și, în general, orice organ. Boala este caracterizată prin leziuni inflamatorii granulomatoase. Cele mai frecvente specii cu rol patogen sînt *Aspergillus fumigatus* și mai rar *Aspergillus niger* și *Aspergillus flavus*. Aceste microorganisme sînt saprofite și, în general, determină boala după utilizarea antibioticelor, corticosteroizilor (18) sau a agenților imunosupresivi, a radioterapiei și se poate suprapune tuberculozei, bronșiectaziei sau carcinomului. O cauză predispozantă mai recent descoperită a aspergilozei este dializa peritoneală (51).

Dintr-un total de 23 de cazuri din literatură plămînul a fost cel mai frecvent atins (13, 29, 34).

Aspergiloza sistemului nervos central se manifestă ca *meningită* și *meningoencefalită* sau *abces cerebral*.

Deseori leziunile se centrează în jurul vaselor sanguine și trimit ramuri (hife) în parenchimul cerebral înconjurător.

Studii necroptice arată creșterea incidenței aspergilozei secundare în ultimii ani. Diagnosticul antemortem a fost făcut numai în 3 din 26 de cazuri descoperite. Unele din simptomele toxice care întovărășesc *Aspergillus flavus* pot fi rezultatul unei hepatotoxine puternice pe care acesta o produce (32).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este similar cu al altor abcese cerebrale sau al tuberculomului. Apariţia ptozei palpebrale a diplopiei şi reducerea acuităţii vizuale, pot fi determinate de extinderea orbitară a granuloamelor aspergilozice, ajungînd în sinusurile paranazale.

Tratamentul *chirurgical* este necesar pentru granuloamele foarte tari şi neregulate, uneori asemănătoare neoplasmelor; se presupune că împiedică pătrunderea agenţilor chimioterapici.

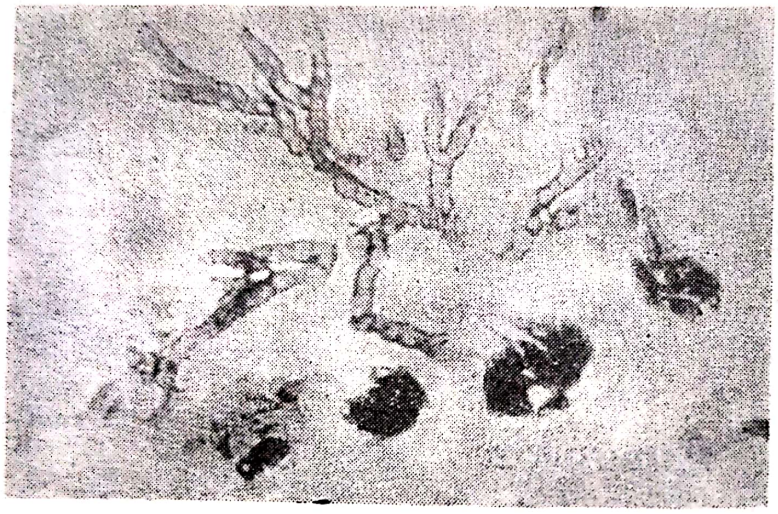


Fig. 33. — Aspergillus. Aspergiloză a plămînului. Secţiune colorată cu hematoxilină-eozină (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

Amfotericina B este probabil medicamentul de elecţie (vezi modul de administrare la „Criptococoza sistemului nervos central").

Coccidioidomicoza

Coccidioidomicoza, determinată de *Coccidioides immitis,* este endemică în regiunea deşerturilor din sud-estul S.U.A., în Mexic şi America de Sud.

Infecţia se face prin inhalarea prafului de sol, conţinînd sporii acestei specii: contaminarea se poate face şi în laborator.

Clinic sînt două forme: *coccidioidomicoza pulmonară* (în 5% din cazuri prezintă manifestări alergice de tip eritem nodos) şi *coccidioidomicoza secundară* cu granuloame periferice (cutanate, subcutanate, osoase, pulmonare, cerebrale).

Osteomielita coccidioidomicozică este o complicaţie a diseminării şi poate cuprinde vertebrele şi craniul. Extinderea către interior a leziunilor craniului este una din porţile de intrare către sistemul nervos central, cu toate că de obicei trecerea prin sînge către sistemul nervos este foarte probabilă. De obicei, C. immitis produce granuloame solitare sau multiple ale creierului şi numai rareori abces cerebral (32).

Coccidioidomicoza sistemului nervos central îmbracă forma de *meningită acută cu lichid clar* (asemănătoare cu meningita tubercu-

Scanned with OKEN Scanner

loasă) sau forma de *meningită plastică* (acumulare de exsudat fibrinos la bază, cu blocaje și hidrocefalie internă, cu evoluție cronică progresivă) sau forma de *meningoencefalită acută* sau *supraacută*, cu focare granulomatoase mari (9).

Meningita este cea mai comună leziune coccidioidomicozică a sistemului nervos central și cea mai frecventă cauză de deces prin această boală. Dezvoltarea granuloamelor poate obstrua canalele L.C.R. și poate duce la hidrocefalie internă.

Diagnosticul se face prin izolarea *C. immitis* prin *culturi* pe mediul Sabouraud la 25°. Se cultivă ușor din spută, sînge sau urină, dar foarte greu din L.C.R. De asemenea, se pot face *inoculări* de produse patologice sau de culturi la cobai intratesticular, producîndu-i acestuia o orhită, din puroiul căreia se poate identifica agentul etiologic. Se poate inocula și hamsterul auriu sau șoarecele pe cale intraperitoneală, producînd o peritonită.

Intradermoreacția la coccidioidină este pozitivă în coccidioidomicoza primară și secundară și rămîne pozitivă ani de zile. Reacția este negativă în formele de boală cu generalizare.

Tratamentul. *Amfotericina B* este medicamentul de elecție (10, 63). În coccidioidomicoza sistemului nervos, cea mai rezistentă formă a bolii, amfotericina B trebuie administrată intrarahidian, deoarece după administrare intravenoasă nivelul în L.C.R. este de numai 1/50 din nivelul seric. Inițial, doza intrarahidiană este de 0,025 mg și crește progresiv la 0,5 sau 1 mg pe doză; se administrează săptămînal, dacă sînt tolerate de bolnav. Fiecare doză trebuie diluată la 0,25 mg/ml și rediluată în momentul injecției prin amestec cu L.C.R. Terapia intrarahidiană (0,5 mg/săptămînă) ambulator, timp de 3 luni, este foarte importantă pentru prevenirea recăderilor.

Din cauza nefrotoxicității, trebuie urmărit ca urea sanguină să fie menținută sub 50 mg %. Efecte secundare ale administrării intrarahidiene: radiculite, paralizii tranzitorii, slăbiciune motorie, cefalee, tulburări de micțiune, tulburări de vedere, dureri la locul injecției, contaminare bacteriană (32).

La bolnavii care necesită un nivel ridicat de amfotericină B în L.C.R. se poate utiliza injectarea în ventriculi, metodă mai eficientă decît injecțiile repetate în spațiul lombar sau cisternal.

Ramseyer (48) opiniază pentru șuntul ventriculovenos ca tratament pentru hidrocefalia obstructivă.

Actinomicoza

Actinomyces israeli, singurul patogen din acest gen la om, este anaerob. Este un saprofit al orofaringelui la om.

Actinomicoza sistemului nervos central poate fi primară sau secundară. Nu se cunosc cazuri de meningită sau meningoencefalită primară;

s-au descris abcese cerebrale solitare primare, fără alte localizări (24, 56).

Manifestările nervoase secundare sînt mai importante în actinomicoza bucocervicofacială; propagarea infecției se face din aproape în aproape, cu producerea inițială de abcese, care se deschid în spațiul subarahnoidian sau în ventriculi, producînd *meningită purulentă*. Se constată prezența de granulații galbene și de filamente fungice în L.C.R.

Fig. 34. — Actinomyces. Frotiu din lichid pleural colorat cu Gram (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

Semnele meningiene apar în cursul actinomicozei bucocervicofaciale, starea generală agravîndu-se. Uneori, meningita are aspectul de meningită cronică cu lichid opalescent, cu albuminorahia crescută (9). Actinomicoza cerebrală (meningită, meningoencefalită, abcese) secundară infecției pulmonare primare se produce prin transportarea fungilor prin circulația sanguină (32).

Într-o serie de cazuri de infecție actinomicotică cerebrală abcesele au fost solitare, dar multiloculate, iar într-un număr mai mic de cazuri au fost multifocale (7, 64). Abcesele se dezvoltă lent; evoluția durează o lună și mai mult, înainte de stabilirea diagnosticului. De obicei, există o perioadă lungă de latență între determinarea primară și metastaza din creier.

Tratamentul care se impune este *intervenție neurochirurgicală*, deoarece abcesul cerebral din actinomicoză tinde să crească foarte lent și are un perete relativ avascular, care este greu de pătruns de antibioticele administrate pe cale generală. Deseori, dacă nu poate fi excizat se instilează antibiotice în cavitatea abcesului.

Antibioticul de elecție este *penicilina*. Prolo a administrat penicilina intravenos, cîte 20 milioane U., după operație timp de 2 luni, urmată de fenoximetilpenicilină cîte 2 g/zi, timp de 8 luni. Actinomyces poate fi sensibil și la tetraciclină, cloramfenicol și sulfamide (55). Tratamentul se continuă timp de 6—8 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical constă în excizia focarelor cronice fistulizate și este necesar pentru prevenirea recăderilor.

Prognosticul, altădată grav, este în prezent rezervat în raport cu momentul instituirii terapiei și intensitatea antibioticoterapiei aplicate.

Înaintea introducerii noilor antibiotice, mortalitatea era de 100%; astăzi mortalitatea a coborît la 22%, în unele cazuri.

Bibliografie

1. **Appelbaum Em., Stonalko Sin.** — Ann. intern. Med., 47 : 346, 1957.
2. **Bardana E.** și colab. — Arch. intern. Med., 122: 517—520, 1968.
3. **Barrash M. Y., Fort M.** — Arch. intern. Med., 106, 2: 271, 1960; Bull. Hyg., (Lond.) 35, 12: 1190, 1960.
4. **Bernstein I. L., Cook J. E., Plotnick H., Tenczar F. J.** — Ann. intern. Med., 36: 852—863, 1952.
5. **Binford C. H., Lane J. D.** — Amer. J. Path., 15 : 17—23, 1945.
6. **Bobbitt O. B., Friedman I. H. and Lupton C.** — New Engl. J. Med., 252 : 893—897, 1955.
7. **Bolton C.** și colab. — Med. Ass. J., 90 : 922—928, 1964.
8. **Bridges W.** și colab. — J. Neurosurg., 26: 261—263, 1967.
9. **Bulla Al., Golăescu M., Molan M.** — Micoze viscerale, Ed. medicală, București, 1964.
10. **Butler W.** — J. Amer. med. Ass., 195 : 371—375, 1966.
11. **Canant Norman F., Smith D. T., Backer R. D., Callaway J. L., Marrin D. S.** — Manual of Clinical Mycology, Philadelphia—Londra, 1958.
12. **Carnechia B. M., Kurtzke J. F.** — Ann. intern. Med., 53, 5 : 1025, 1960.
13. **Conen P. E., Walker G., Turner T.** — Dis. Chest. 42, 1: 88, 1962.
14. **Cooper A. R., Goldstein Ell.** — Amer J. Med., 35, 1, 45: 1963.
15. **Cupp C. M., Edwards W. M., Clive E. A.** — Ann. intern. Med., 52: 223—229, 1960.
16. **Donald R., Greenberg E., Kramb R.** — Arch. Dis. Child. 45: 417, 1970.
17. **Emanuel B., Ching E., Lieberman A. D., Goldin M.** — Pediatrics, 59, 4, 577, 1961.
18. **Epstein S.** și colab. — J. Neuropath. exp. Neurol., 27: 473—482, 1968.
19. **Erchul J. W., Koch M. L.** — Amer. J. clin. Path., 252: 775—781, 1955.
20. **Fetter B., Klintworth G. K., Hendry W. S.** — Mycoses of the central nervous system, Williams and Wilkins, Baltimore, 1967.
21. **Fitzpatrick M. J., Poser C. M.** — Arch. intern. Med., 106, 2: 261, 1960.
22. **Freese J. W., Young W. G. jr., Sealy W. C., Conant N. F.** — J. thorac. cardiovasc. Surg., 46: 537—547, 1963.
23. **Gilligan B. S., Williams I., Perceval A. K.** — Med. J. Aust., 2: 747—752, 1962.
24. **Gioeval T., Ogienko F. F.** — J. Nevropat. Psikhiat., 60, 10: 1293, 1960.
25. **Gordy P. D.** — Nocardiosis of the central nervous system, (Abstract) Annual meeting of American Academy of Neurosurgery, Florida, Noiembrie, 1967.
26. **Gyergyay Fr., Antalffy Kelemen L., Gross K.** — Med. interna (Buc.), 9, 1959.
27. **Hathaway M. B., Mason K. N.** — Amer. J. Med., 32, 6: 903, 1962.
28. **Hauser T. E.** — Ann. intern. Med., 53, 4: 816, 1960.
29. **Henderson A.** și colab. — Thorax, 23: 519—523, 1968.
30. **Hoeprich P.** și colab. — Amer. J. med. Sci., 255: 208—216, 1968.
31. **Jacobs H.** — J. Amer. med. Ass., 207: 1916, 1969.
32. **Kagan B.** — Antimicrobial therapy, W. B. Saunders Co. Philadelphia—Londra—Toronto, 1970.
33. **Kelemen L., Szegő Csasz** — Rev. med. (Tîrgu-Mureș), 3, 1959.
34. **Khoo T.** și colab. — Amer. clin. Path., 45: 697—703, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

35. **Krueger E. G., Norsa L., Kenney M., Price P. A.** — J. Neurosurg., 11: 226—233, 1954.
36. **Kruyt R. C.** — Ned. T. Geneesk., 104, 29: 1370, 1960.
37. **Lim Teong Wan, Chan Kok Ewe** — Med. J. Malaya, 16, 3: 193, 1962.
38. **List C. F., Williams J. R., Beeman C. B., Payne C. A.** — J. Neurosurg., 11: 394—398, 1954.
39. **Littman M. L.** — Amer J. Med., 27, 6: 976, 1959.
40. **Littman M.** și colab. — Amer. J. Med., 45: 922—932, 1968.
41. **Martin W. Y., Nichols D. R., Svien H. J., Ulrich J. A.** — Arch. intern. Med., 104, 1: 4, 1959.
42. **Munslow R. A.** — J. Neurosurg., 11: 399—402, 1954.
43. **Parrillo O. J., Meiberger M., Elston H.** — Amer. med. Ass., 182, 2: 189, 1962.
44. **Parmentier J.** și colab. — Brit. J. Dis. Chest, 62: 46—51, 1968.
45. **Preabody J. W., Seabury J. H.** — Amer. J. Med., 28, 1: 99, 1960.
46. **Pimstone B. L., Saunders S. Y.** — S. Afr. J. Lab. clin. Med., 5, 3: 156, 1959.
47. **Pizzolato P., Ziskind J., Derman H., Buff E. E.** — Amer. J. clin. Path., 36: 151—156, 1961.
48. **Ramseyer** și colab. — Neurology (Minneap.), 16: 701, 1966.
49. **Rankin J., Javid M.** — Neurology (Minneap.), 5: 815—820, 1955.
50. **Roessman V.** și colab. — Arch. Path., 84: 495—498, 1969.
51. **Ross D.** și colab. — Arch. intern. Med., 121: 183—188, 1968.
52. **Schulz D. M.** — J. Amer. med. Ass., 151: 549, 1953.
53. **Shapiro J. L., Lux J. L., Sprofkin B. E.** — Amer. J. Path. 31: 319, 1955.
54. **Shuster M.** și colab. — Arch. intern. med., 120: 610—614, 1967.
55. **Stevenson G.** și colab. — Brit. J. Surg., 55: 830—834, 1968.
56. **Teng P.** — J. Amer. med. Ass., 175, 9: 807, 1961.
57. **Turner O. A.** — J. Neurosurg., 11: 312—318, 1954.
58. **Tveten L.** — Acta neurol. scand., 41: 19—33, 1965.
59. **Utz J.** și colab. — Amer. Rev. Resp. Dis., 95: 506—509, 1967.
60. **Vorreith M., Bares L., Benes V., Vancurik J.** — Čas. Lék. čes., 31, 100: 966, 1961.
61. **Weiss M., Jane J.** — J. Neurosurg., 30: 83—86, 1969.
62. **Wilsson L. L.** — Aust. Ann. Med., 4: 276, 1958.
63. **Winn W.** — Amer. J. Med., 27, 4: 617, 1959.
64. **Zeitlin H., Lichtenstein B. W.** — Arch. Path., 23: 58—66, 1937.

Scanned with OKEN Scanner

Îmbolnăviri ale sistemului nervos central produse de protozoare

Dintre îmbolnăvirile produse de protozoare merită o atenție deosebită în patologia sistemului nervos: malaria, toxoplasmoza și amibiaza, care produc meningoencefalite grave.

Meningoencefalita amibiană primară

Amibele recunoscute pînă în prezent, care determină boli umane, se împart în 2 mari grupe:

— amibe parazite, comensali în corpul uman și ocazional patogeni: *Entamoeba histolytica, Ent. coli, Ent. dispar, Ent. gingivalis.* Acestea se află în organism sub formă vegetativă la bolnavi, în diferite localizări. În mediul exterior, se găsesc sub formă închistată în praf, sol, ape, dejecții umane. Forma chistică se găsește numai în intestin la convalescenți și la purtători;

— amibe libere, care trăiesc în natură, hrănindu-se cu bacterii, fungi, și cu alte materii organice, găsindu-se în intestinul uman numai ocazional. Trăiesc sub formă vegetativă în apele dulci, călduțe, stătătoare sau cu mers leneș, înmulțindu-se foarte mult în aceste condiții; în condiții neprielnice (frig, uscăciune), se produce închistarea, găsindu-se în praf și pe solul uscat (20).

Amibele parazite produc, de obicei, infecții intestinale și mult mai rar determinări secundare meningocerebrale. Amibele libere din genul *Naegleria* și *Hartmannella* produc meningoencefalite primare.

Amibele vii, libere pot produce meningoencefalite fatale la animale și la om. Au fost descrise asemenea cazuri în Australia, Statele Unite, Cehoslovacia, Marea Britanie, Noua Zeelandă, Irlanda (15, 16). Rolul patogen al acestor amibe libere a fost descoperit de curînd. Pînă în prezent, numărul de cazuri publicate în literatură se ridică la 42.

Meningoencefalita primară amibiană (1, 3, 5, 6, 9, 11, 25) este determinată la om de dezvoltarea în sistemul nervos central a amibelor libere vii, deosebind-o de invazia creierului prin Entamoeba histolytica.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de meningoencefalită, aceste amibe pot produce tablou clinic de infecţie acută respiratorie.

Etiologie. Amibele care produc meningoencefalita primară amibiană fac parte din genurile *Naegleria* şi *Hartmannella (Acanthamoeba)* (4, 12, 13, 24).

Genul *Naegleria* cuprinde amibe care trăiesc libere în natură (2, 7). În stadiul de trafozoit conţin un singur nucleu cu un kariosom, ectoplasmă şi endoplasmă, vacuolă contractilă.

Înainte de moartea bolnavului activitatea amibelor creşte frenetic, iar mişcările trofozoitului devin spasmodice şi sinuoase. Aceste date ajută la identificarea acestei amibe. O caracteristică proprie a acestor amibe este capacitatea unică de transformare din trofozoiţi în flagelate foarte mobile. Chisturile sînt uninucleate, de obicei sferice cu pereţi subţiri.

În culturi, amibele din ambele genuri sînt foarte aerobe.

Uscarea imediată omoară trofozoiţii, dar chisturile rezistă pînă la 23 de luni; îngheţarea la —25—35° omoară într-o oră trofozoiţii.

Aceste amibe au fost cultivate în 6 cazuri din cele 42 de cazuri comunicate în literatură pînă în prezent: 5 cazuri cu amibe din genul Naegleria şi 1 caz din genul Hartmannella.

Pe preparate proaspete din L.C.R. se pot pune în evidenţă amibele libere, mobile.

Culturile din L.C.R. se pot face pe medii diferite, aerobe, pentru izolare şi identificarea acestor amibe (geloză înclinată, agar impregnat cu cultură de bacili coli; agar difco acoperit cu o cultură pură, omorîtă prin căldură, de *Aerobacter aerogenes)* (10). După 7—12 zile, se examinează din cultură o picătură între lamă şi lamelă şi se pot observa amibe cu chisturi pseudopode şi unele chisturi rotunde.

Amibele din genul Naegleria, ca şi alte amibe libere, sînt găsite cu multă uşurinţă în natură. Animalele de laborator pot fi inoculate cu Naegleria sau Hartmannella, pe cale intracerebrală, intraperitoneală, intravenoasă sau intranazală. Instilată intranazal la şoarece, Naegleria produce o rinencefalită amibiană în 8—10 zile (15). Inocularea intranazală la cobai produce o boală letală cu o incubaţie de 2—7 zile. Inoculate pe culturi celulare, amibele libere produc efecte citopatogene similare cu unele virusuri.

Epidemiologie. Meningoencefalita amibiană primară apare sub formă de cazuri izolate sau în mici epidemii (8), legate ambele de înotul în apele dulci, călduţe, stătătoare în sezonul cald.

Sursa de infecţie este extraumană. Apa şi solul sînt cele mai importante surse de infecţie pentru om. Amibele libere se găsesc în soluri umede, în noroaiele din grădini, în gunoaie. Ele se hrănesc cu bacterii, fungi şi cu alte materii organice. Cel mai bun mediu pentru aceste amibe este constituit de apele dulci, stătătoare, călduţe şi de apele curgătoare cu mers domol.

Formele chistice pot fi vehiculate de curenţii de aer şi pot fi găsite oriunde. În condiţii prielnice de umiditate şi de căldură şi în pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența altor microorganisme cu care să-și asigure hrana, amibele pot emite pseudopode și își pot relua viața de amibă liberă. Amibele s-au dovedit rezistente *in vitro* la metronidazol, la metotrexat. Tulpinile de Naegleria s-au dovedit sensibile la amfotericina B. Tulpinile de Hartmannella s-au dovedit sensibile la sulfone.

Îmbolnăvirile cu aceste amibe au apărut numai în anotimpul călduros, în concordanță cu practicarea înotului și cu biologia acestor microorganisme. Toți bolnavii au prezentat în istoric înotul într-o apă proaspătă cu o săptămînă înainte de apariția simptomelor, într-un loc cunoscut ca sursă de meningoencefalită amibiană. S-au descris focare de meningoencefalită amibiană primară în S.U.A. (statul Virginia) și în Cehoslovacia.

Patogenie. *Poarta de intrare* cea mai frecventă a amibelor în organismul uman este mucoasa nazală, la nivelul căreia se produce o inflamație acută; de aici, amibele pătrund prin lama cribriformă, iar procesul inflamator se propagă pe calea filamentelor olfactive producînd leziuni importante distructive ale bulbilor olfactivi. De aici, procesul inflamator se propagă în spațiul subarahnoidian cu producerea meningoencefalitei purulente (6). O altă cale de intrare poate fi plămînul și nu este exclusă nici posibilitatea intrării pe cale gastrointestinală.

Tabloul clinic. Deși meningoencefalita amibiană primară prezintă un tablou clinic tipic, boala este dificil de diagnosticat de către un medic neavertizat, fiind confundată cu meningita bacteriană, abcesul cerebral, empiemul subdural.

Debutul bolii este în general brusc, cu cefalee puternică, greață, vomismente, stare de rău, febră. Coma apare repede, iar moartea survine în 24—48 de ore. Semnele neurologice cele mai frecvente sînt cele olfactive, cerebeloase, semne ale ariilor frontale și temporale, asociate cu semne de meningită acută purulentă. Convulsiile nu sînt frecvente.

Lichidul cefalorahidian este asemănător cu cel din meningitele purulente; numărul de elemente variază de la cîteva sute la 20 000/mmc, cu o predominanță de polinucleare neutrofile. Glicorahia este scăzută, iar proteinorahia este crescută. Prezența hematiilor în L.C.R. se datorește necrozei hemoragice secundare a cortex-ului subiacent.

Se pare că determinări amibiene sînt și în alte organe (ficat, splină, plămîn). Culturi pozitive pentru amibe au fost realizate din ficat, splină și plămîn, dacă ele au fost efectuate la mai puțin de 2 ore după moarte, ceea ce susține ideea că acest microorganism disemineză prin sînge.

Edemul pulmonar acut a fost descris în asemenea cazuri, fiind probabil legat de miocardita concomitentă, realizată prin invazia țesutului miocardic de către amibe și eliberarea unei miotoxine.

Anatomopatologic, în afară de meningită, s-a descris o encefalită hemoragică caracteristică, leziunile fiind găsite selectiv mai ales în regiunile: olfactivă, frontală, temporală și cerebeloasă.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai bună descriere anatomopatologică a fost făcută de Carter (6). Leziunile caracteristice sînt de meningită purulentă, asociate cu o encefalită hemoragică necrotică a ariei olfactorii, a creierului anterior şi a cerebelului. Este cuprinsă numai substanţa cenuşie, leziunea substanţei albe fiind mai rară; în substanţa albă apar focare de necroză.

Microscopic, amibele pot fi observate în jurul micilor vase sanguine, în special în regiunile din creier, învecinate marginilor necrozei hemoragice. Deseori, sînt asociate cu răspuns inflamator redus.

Diagnosticul a fost stabilit, în general, postmortem. Acum însă cînd acest sindrom a fost descris de mai mulţi autori şi s-a atras atenţia asupra lui, diagnosticul ar putea fi stabilit pe date epidemiologice, clinice şi de laborator.

Datele epidemiologice pot ajuta, dacă bolnavul are în antecedente înotul în ape stătătoare călduţe, în timpul sezonului cald.

Datele clinice sînt cele de meningoencefalită acută severă.

Datele de laborator pot preciza diagnosticul prin examenul L.C.R. şi a altor produse patologice. Acesta trebuie examinat imediat pe preparate proaspete, între lamă şi lamelă; chiar în camera de numărat elementele celulare se pot pune în evidenţă amibe libere, mobile. Dacă examinarea nu se face imediat, amibele îşi pot pierde mobilitatea. Executat corect, examenul L.C.R. este esenţial pentru diagnostic.

Cercetarea pe preparate proaspete se poate face şi din alte produse: secreţii nazofaringiene, ţesuturi etc. Culturile pe variate medii de cultură pot fi şi ele utile în precizarea diagnosticului (23). Examenul biochimic al L.C.R. arată o albuminorahie crescută şi o glicorahie mult scăzută. În sîngele periferic se constată leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă.

Tratamentul. Numai tratamentul cu *amfotericină B* a reuşit să realizeze vindecarea primelor cazuri de meningoencefalită amibiană primară, pînă la acest tratament toate cazurile evoluînd letal.

Autorii recomandă un tratament cu amfotericină B + sulfadiazină în doze mari, această asociaţie fiind activă pe oricare din aceste amibe. Se adaugă şi terapia de susţinere respiratorie şi cardiacă.

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza este o boală infecţioasă a omului şi a animalelor, produsă de *Toxoplasma gondii*, un protozoar patogen. La om, această boală poate să apară sub 2 forme: forma congenitală, cu determinări nervoase, oculare şi viscerale, şi forma dobîndită, cu determinări ganglionare, oculare, septicemice, nervoase.

Toxoplasma gondii este foarte răspîndită şi poate parazita aproape orice celulă umană, exceptînd eritrocitul fără nucleu. Cele mai grave îmbolnăviri ale sistemului nervos central cu acest protozoar sînt realizate prin transferul transplacentar, înainte de naştere. O astfel de inoculare duce de obicei, la necroză corticală, calcificări intracraniene,

Scanned with OKEN Scanner

corioretinită și hidrocefalie, rezultînd o întîrziere mintală, accese convulsive și moarte în 25% din cazuri. Mamele care au avut toxoplasmoză și au dezvoltat anticorpi înainte de graviditate, nu transmit congenital boala la copiii lor (21).

Etiologie. *Toxoplasma gondii* este un protozoar mobil de 4—7 microni lungime, în formă de arc, de semilună sau oval. În interior, prezintă un nucleu, o vacuolă și granulații de volutină. În infecțiile cronice se prezintă și sub formă de chisturi. El este un parazit strict intracelular, avînd afinitate deosebită pentru neuroni, celule microgliale, celulele retinei și ale coroidei. Se poate cultiva pe ou embrionat sau pe culturi de țesuturi, iar experimental șoarecele este animalul de elecție.

Epidemiologie. Toxoplasmoza este răspîndită pe tot globul, incidența mai mare la om și la animale fiind în regiunile tropicale. Rezervorul și sursa de infecție este reprezentată de animale domestice și sălbatice (rozătoare, cîini, pisici, porci, bovine, cai, oi, capre, păsări de curte, păsări sălbatice etc.). Transmiterea se realizează prin ingerarea sau manipularea laptelui sau a cărnii contaminate sau prin inoculare cutanată. Transmiterea de la gravidă la făt se face transplacentar (toxoplasmoza congenitală). Boala la mamă poate fi evidentă sau inaparentă.

Patogenie. În *toxoplasmoza congenitală,* infecția se transmite de la gravidă, după luna a 3-a de sarcină, și are ca urmare avortul, nașterea de făt mort sau de feți cu grave leziuni organice. În *toxoplasmoza dobîndită,* infecția se face pe cale cutanată, iar propagarea pe cale limfatică; urmează apoi afectarea ganglionilor regionali și diseminarea hematogenă în variate țesuturi și organe cu localizare preferențială în sistemul nervos central și în ochi.

Clinica. *Toxoplasmoza congenitală* este caracterizată prin hidrocefalie, calcifieri intracerebrale, corioretinită, microcefalie, convulsii, microftalmie și semne de meningoencefalită. În formele grave apar și febră, erupții variabile, hepatosplenomegalie. Boala este, de obicei, incompatibilă cu viața și una dintre cele mai frecvente cauze de mortalitate prin infecții (26).

Toxoplasmoza dobîndită are o incubație de 14 zile pînă la cîteva luni. Există o formă acută sau subacută și una cronică. Boala poate evolua și inaparent. În forma acută apare o limfadenită, însoțită de oboseală, slăbiciune musculară, anorexie, erupție maculopapuloasă și afectarea altor organe (pneumonie, hepatită, miocardită).

Meningoencefalita toxoplasmozică apare rar, iar diagnosticul este greu de precizat (19). Coexistența unei corioretinite alături de celelalte semne clinice, poate sugera etiologia toxoplasmozică. Corioretinita se manifestă prin hemoragii, leziuni degenerative retiniene și edem al irisului.

Diagnosticul toxoplasmozei nu este posibil fără examene de laborator (17). Izolarea toxoplasmei din L.C.R. se poate face prin inoculare intraperitoneală la șoarece. Din exsudatul peritoneal se poate pune în evidență toxoplasma. Teste serologice pot, de asemenea, ajuta dia-

Scanned with OKEN Scanner

gnosticul. Se utilizează *testul Sabin-Feldman*, care evidenţiază anticorpii antitoxoplasmici, *reacţia de fixare a complementului*, care se pozitivează mai tîrziu, precum şi *metoda imunofluorescenţei* indirecte. *Intradermoreacţia* la toxoplasmină se pozitivează după cîteva luni de la

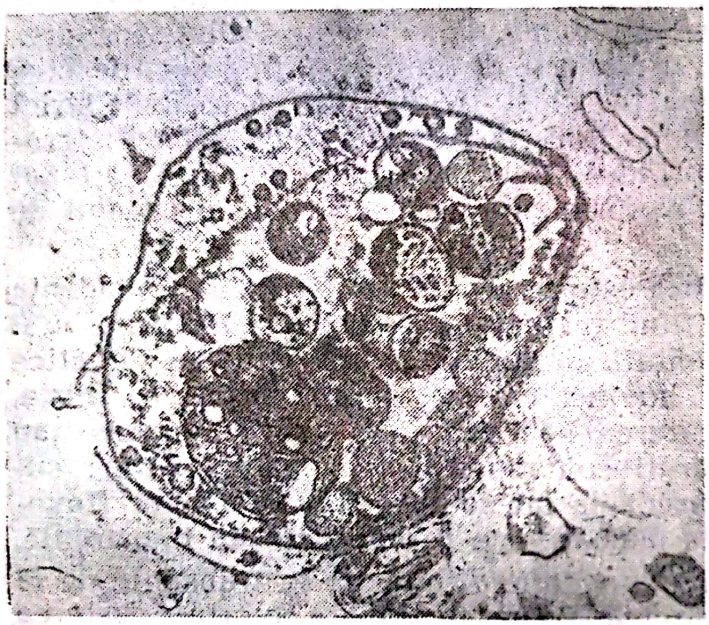


Fig. 35. — Toxoplasma gondii. Frotiu din exsudatul peritoneal la şoarece; coloraţie Wright (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

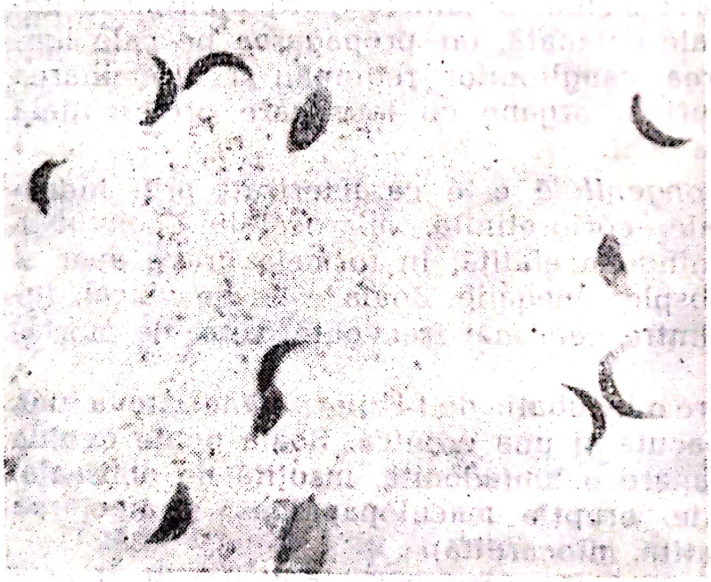


Fig. 36. — Toxoplasma gondii în sistemul nervos central. Microscopie electronică (Colecţia Yale University, S.U.A.).

debutul infecţiei. Ea este utilă în diagnosticul toxoplasmozei oculare şi al toxoplasmozei latente.

Interpretarea reacţiilor serologice trebuie făcută cu grijă. Numai creşterea în dinamică sau în titru de minim 1/1 000 la testul Sabin-Feldman poate fi elocvent pentru diagnosticul de toxoplasmoză.

Prognosticul este în general rezervat. El este astăzi îmbunătăţit prin tratamentul modern ce se aplică.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul. Cel mai obișnuit medicament utilizat în toxoplasmoza cerebrală este *pirimetamina* și *sulfadiazina.* Deși ele pot opri boala activă, totuși nu pot înfrînge infecția deja făcută (18).

Ambele aceste medicamente au capacități teratogene, astfel încît decizia de a le administra la o gravidă ține de faptul dacă mama a avut sau nu înainte de graviditate anticorpi protectori.

Sulfadiazina se administrează 4—6 g/zi, iar pirimetamina 25 mg/zi, timp de 1 lună.

În toxoplasmoza oculară se administrează pirimetamină 100 mg/zi, timp de 7 zile, apoi 50 mg/zi, timp de 2 săptămîni, și apoi 25 mg/zi, timp de 2—3 luni. De asemenea, se administrează corticoizi pentru suprimarea fenomenelor inflamatorii de hipersensibilizare.

Malaria

Protozoarele din genul *Plasmodium* produc la om malaria, caracterizată prin accese febrile, de obicei sistematizate, și splenomegalie.

La om, malaria este produsă de 4 specii de *Plasmodium: Pl. vivax, Pl. falciparum, Pl. malariae* și *Pl. ovale.* Ele trec prin 2 faze de dezvoltare: o fază asexuată (schizogonie), care se petrece la om în două cicluri (eritrocitar și exoeritrocitar) și o fază sexuată (sporogonie), care se petrece la țînțarul Anopheles. Țînțarul este gazda obligatorie și singurul vector natural al parazitului malaric la om.

În țara noastră, s-a realizat eradicarea malariei; singurele cazuri care mai apar, sînt la persoane impaludate în alte țări sau cazuri de malarie posttransfuzională.

Clinic, malaria se caracterizează prin accese febrile tipice, separate de intervale afebrile, realizînd tabloul unei febre intermitente regulate. Accesul tipic se compune din frison (violent, care durează ½—1 oră); hipertermie (pînă la 41°) polipnee, cefalee, vărsături, diaree, care durează 2—6 ore; scăderea bruscă a temperaturii, însoțită de transpirații abundente.

Repetarea acestor accese se face la 48 de ore în malaria terță (cu Pl. vivax) și la 72 de ore în malaria cvartă (cu Pl. malariae).

Complicațiile nervoase ale malariei pot surveni în toate formele de malarie. Simptomatologia accesului malariei (frisonul, hipertermia și transpirația) are la bază o patogenie corticodiencefalică, prin invazia capilarelor acestei regiuni cu paraziții malariei (22).

Majoritatea formelor de malarie cu complicații nervoase (50%) sînt determinate de Pl. falciparum și apoi de Pl. vivax (20%).

Complicații nervoase cu tulburări periferice ale malariei: *nevrite, polinevrite, algii trigeminale, nevrite optice, paralizii de hipoglos.*

Complicațiile sistemului nervos central din malarie sînt următoarele: *mielite cu paraplegii, forme cerebelotalamice, encefalomielite.* Cea mai frecventă dintre aceste ultime complicații este forma cerebelolabirintică cu tulburări de echilibru, și nistagmus (22).

Scanned with OKEN Scanner

Forma cea mai gravă de localizare nervoasă a malariei este forma comatoasă sau *malaria cerebrală* (14), care se manifestă prin fenomene meningoencefalitice cu rigiditatea cefei, cefalee, apatie, contracturi tonice şi clonice, convulsii, mioclonii, stare confuzională, dezorientare, depresie, agitaţie, delir. Netrataţi la timp şi intens, bolnavii cu această complicaţie decedează.

Anatomopatologic, se constată în cazurile letale un aspect congestiv şi hemoragic al creierului, care arată ca o encefalită cu hemoragii punctiforme. Microscopic, capilarele cerebrale apar pline de trombusuri cu hematii parazitate şi distruse. Ficatul şi splina sînt mărite.

Meningita în cadrul malariei apare, de obicei, în formele medii de boală, cu o simptomatologie variabilă ca intensitate. Semnele meningiene sînt prezente, iar L.C.R. este clar, hipertensiv, cu o limfocitoză moderată şi albuminorahie crescută. Meningita nu apare izolat, ci intricată cu semnele de suferinţă cerebrală sau medulară.

Diagnosticul ajutat de datele epidemiologice se poate stabili pe datele clinice amintite şi se precizează prin examene de laborator.

Diagnosticul de laborator se realizează prin frotiu şi picătura groasă din sînge. Recunoaşterea parazitului este mai uşoară, cînd recoltarea sîngelui s-a făcut înainte de acces, cînd parazitul este în formă de inel în hematie. Examenul microscopic direct poate fi ameliorat prin folosirea de sînge centrifugat, această tehnică permiţînd o concentrare a paraziţilor. În sprijinul diagnosticului în cazurile cu parazitemie slabă se poate folosi colorație cu fluorocromi, care permite vizualizarea parazitului prin fluorescenţa care apare.

Prognosticul este rezervat în malaria cerebrală, ca şi în forma comatoasă.

Tratamentul malariei, bazat pe medicamente antimalarice, se face după indicaţiile secţiei de malarie*. Există mai multe scheme de tratament. În tratamentul de atac se asociază *clorochina+primachină* timp de 3 zile, după care primachina se continuă încă 11 zile.

Sulfamidele erau cunoscute de mult ca active asupra unor tulpini de plasmodium. Recent, a fost utilizată cu succes în tratamentul unor bolnavi cu malarie (Pl. falciparum rezistent la clorochină), o combinaţie între o sulfamidă cu acţiune îndelungată sulformetoxina şi pirimetamină, într-o singură doză.

Acest tratament poate deveni tratamentul de elecţie împotriva formelor rezistente de Pl. falciparum. Tehnica tratamentului oral cu o singură doză constă în 1 g sulformetoxină (Fanasil) şi 50 mg pirimetamină (Daraprim).

Dacă bolnavul este inconştient, se preferă tratamentul parenteral. Clorochina poate fi dată într-o singură doză intramuscular de 300 mg şi repetată la 6 ore. Doza totală pentru 24 de ore nu trebuie să fie mai mare de 900 mg. Iniţial, chinina poate fi dată intravenos lent, picătură

* *Bul. Min. Sănătăţii,* 1967, nr. 7, p. 34. Instrucţiuni nr. 30 223/1967.

Scanned with OKEN Scanner

cu picătură (650 mg în 500 ml de glucoză 5%), într-o doză de 650 mg, la fiecare 8 ore (21).

Tratamentul comei malarice se face pe cale parenterală cu chinină sau cu clorochină. Se folosește chinină biclorhidrică 500—650 mg (8—10 mg/kilocorp), diluată în 500 ml de soluție fiziologică sau soluție glucozată, în perfuzie intravenoasă lentă. Doza se poate repeta la 8 ore, dar nu mai mult de 2 g/24 de ore. Clorochina se administrează intravenos în perfuzie în doză de 300 mg, diluată în 500 ml soluție fiziologică. Doza se poate repeta, dar nu mai mult de 800 mg în 24 de ore.

La tratamentul malariei cerebrale se mai adaugă heparina, difenilhidantoina, transfuziile de sînge și dexametazonă (6—8 mg, la fiecare 8 ore) (21).

Bibliografie

1. **Apley J., Clarke S.K.R., Roome A.P.C.H.** și colab. — Brit. med. J., 1: 596—599, 1970.
2. **Butt C. G., Barc C., Knorr R. W.** — Amer. J. clin. Path., 50: 568—574, 1968.
3. **Butt C. G.** — New Engl. J. Med., 274: 1 473—1 476, 1966.
4. **Calicott J. H. Jr.** — Amer. J. clin. Path., 49: 84—91, 1968.
5. **Calicott J. H. Jr., Nelson E. C., Jones M. M.** și colab. — J. Amer. med. Ass., 206: 579—582, 1968.
6. **Carter R. F.** — J. Path. Bact., 96: 1—25, 1968.
7. **Carter R. F.** — J. Path., 100: 217—244, 1970.
8. **Cerva L., Novak K., Culbertson C. G.** — Amer. J. Epidem., 88: 436—444, 1968.
9. **Cerva L., Novak K.** — Science, 160: 12, 1968.
10. **Cerva L., Zimak V., Novak K.** — Science, 163: 575—576, 1969.
11. **McCroan J. E., Patterson Jr.** — Morbid Mortal Weckly Rep., 19: 413—414, 1970.
12. **Culberison C. G.** — Amer J. clin. Path., 35: 195—202, 1961.
13. **Culberison C. G., Ensminger P. W., Overton W. M.** — Amer. J. clin. Path., 46: 305—314, 1966.
14. **Darroff R.** și colab. — J. Amer. med. Ass., 202, 679, 1967.
15. **Duma R. J., Firell H. W., Nelson E. C.** și colab. — New. Engl. J. Med., 281: 1 315—1 323, 1969.
16. **Duma R., Rosenbleun W., McGenee R., Jones M., Nelson Cl.** — Ann. intern. Med., 74, 6: 923—931, 1971.
17. **Elias M., Pucă M.** — Microbiologia (Buc.), 1: 67, 1967.
18. **Elias M., Budiu T.** — Viața med., 18: 1 247, 1969.
19. **Gavrilă I.** și colab. — Viața med., 6: 605, 1966.
20. **Golăescu M.** — Viața med., 18: 51, 1971.
21. **Kagan B.** — Antimicrobial therapy, W. B. Saunders Co., Philadelphia—Londra—Toronto, 1970.
22. **Kreindler** și colab. — Neurologie, Ed. medicală, București, 1957.
23. **Nelson E. C., Jones M. M.** — J. Parasit., 56, 4: 248, 1970.
24. **Patras D., Andujar J. J.** — Amer J. clin. Path., 46: 226—233, 1966.
25. **Symmers W. S.** — Brit. med. J., 4: 449—454, 1969.
26. **Thalhamer O.** — Dtsch. med. Wschr., 38: 1 727, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Îmbolnăviri ale sistemului nervos central produse de metazoare

Schistosomiaza

Trei specii de schistosome pot infesta omul: *Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum* şi *Schistosoma mansoni.* Sînt trematode cu o formă cilindrică, lungi între 6—26 mm, femela fiind mai lungă.

Femela se maturează după fertilizarea ei de către mascul, apoi masculul transportă femela împotriva curentului prin circulaţia portală. La *Schistosoma haematobium,* viermele migrează prin plexul hemoroidal în sistemul venos al pelvisului, în special în cel al vezicii urinare. Aci, femela părăseşte masculul şi migrează în venule şi depune ouăle în capilarele mucoasei. Embrionul din ou se maturizează rapid, necrozează peretele vascular, pătrunde în circulaţie şi ajunge în urină sau în scaun. Embrionul eliminat în mediul exterior pătrunde în melc sau scoică de apă proaspătă şi aici se transformă în sporocist-mamă, care produce mai mulţi sporocişti-fiice, care migrează în glandele digestive, unde iau naştere sute şi mii de cercarii, care părăsesc scoica. Această dezvoltare în scoică durează 4—8 săptămîni (2).

Cercariile ajung în apă de unde pot infesta oamenii care fac baie sau beau apa contaminată. Cercaria pătrunde prin epiderm, ajunge în venulele periferice, prin care ajunge în cordul drept, apoi prin circulaţia pulmonară în cordul stîng şi apoi pătrund în circulaţia generală. Supravieţuiesc numai cercariile care ajung în circulaţia portă.

Omul este principalul rezervor şi gazdă pentru *Schistosoma haematobium* şi *Schistosoma mansoni,* în timp ce *S. japonicum,* în afară de om, parazitează bivoli de apă, cai, porci, cîini, pisici, rozătoare de cîmp, unele dintre acestea servind şi ca importante gazde şi rezervoare. Patologia şi manifestările clinice ale schistosomiazei sînt în general aceleaşi pentru toate cele 3 specii, diferind numai prin localizare (2).

Schistosomiaza sistemului nervos central este rară. S. haematobium ajunge mai uşor la creier decît S. mansoni. Majoritatea cazurilor raportate de schistosomiază cu atingerea neurologică au fost date de S. japonicum. În aceste cazuri, creierul este mai des interesat decît măduva spinării. Parenchimul cerebral produce o reacţie granulomatoasă şi aceste granuloame, determină simptomatologia.

Scanned with OKEN Scanner

Măduva spinării este interesată mai ales în schistosomiaza cu S. haematobium. Modificările granulomatoase pot fi difuze sau în mase circumscrise (9).

Schistosomiaza cu S. haematobium denumită și *hematuria endemică* sau *bilharzioza genitourinară*, apare mai des în Africa, Cipru, Portugalia, Orientul apropiat, Iran, Irak și unele zone din India. Modificările patologice sînt realizate mai ales de ouăle parazitului și ele sînt localizate în special în vezica urinară unde pot produce ulcerații, polipi, care se pot maligniza sau suprainfecta bacterian. Ouăle pot migra și determina leziuni și în sistemul nervos, în creier și în măduva spinării. Clinica este dominată de simptome urinare, febră, oboseală, tulburări abdominale și urticarie.

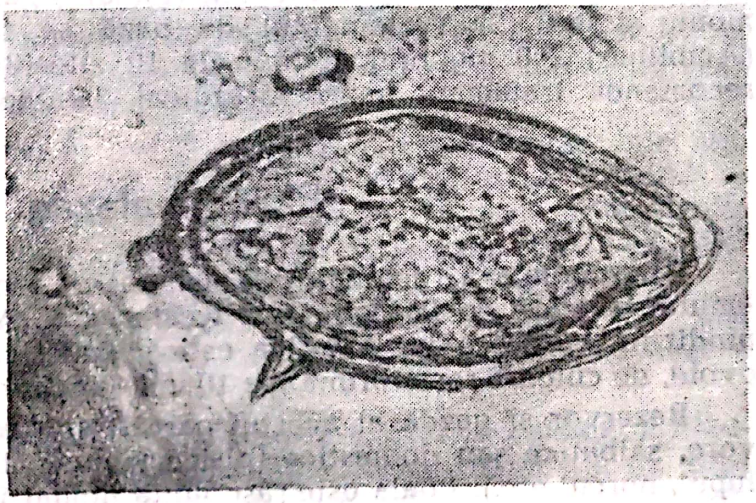


Fig. 37. — Schistosoma mansoni. Ou necolorat. (Atlas of diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D.).

Schistosomiaza cu S. mansoni, denumită și *bilharzioza intestinală* este răspîndită în America de Sud, Africa și Asia. Patologia acestei boli este dominată de leziunile intestinale caracterizate prin ulcerații, polipi, prolaps rectal. Rareori, apar și determinări hepatice, pulmonare și în măduva spinării cu apariția de paralizii.

Clinic, se manifestă cu febră, vărsături, urticarie, diaree dizenteriformă, hepatosplenomegalie, anemie. În atingerile hepatice, apare ciroza, iar în cele pulmonare, apare fibroza pulmonară.

Schistosomiaza cu S. japonicum, denumită și *boala Katayama* sau *febra fluviului Yangtze*, apare endemic în Orientul îndepărtat (China, Japonia, Filipine) cu simptome dizenterice și abdominale. Această boală este mai severă decît celelalte două. Mai frecvent decît în celelalte două schistosomiaze apar determinările în sistemul nervos central, atît în măduva spinării cît și în creier. Clinic, se manifestă febră, stare de rău, tuse uscată, urticarie gigantă, letargie, comă, confuzie mintală, paralizie spastică ale uneia sau mai multor extremități, tulburări de sensibilitate. Uneori, migrarea viermilor în creier și depozitarea de ouă în venulele corticale produc abcese cerebrale cu fenomene de aspect epileptiform (2).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul se stabileşte prin *evidenţierea de ouă în scaun şi urină*. În schistosomiaza cu S. mansoni şi cu S. japonicum se utilizează pentru diagnostic şi *biopsiile rectale* sau *sigmoidiene*. *Reacţia de fixare a complementului* şi *intradermoreacţia* dă rezultate pozitive de grup dar nu sînt specifice de specie. Eozinofilia sanguină este mereu prezentă.

Tratamentul se face cu compuşi trivalenţi de *antimoniu*, tartrat potasic de antimoniu sau cu stibofen (Fuadin) sau cu tiomalatul de antimoniu şi litiu (2). Tratamentul de bază se face cu imidazolidinona (Ambilhar) 250 mg oral/zi, timp de 12 zile (3). În ultimă instanţă, se recomandă tratament neurochirurgical, laminectomie cu decompresie.

Paronimaiazag

Paragonimiaza, denumită şi hemoptizia endemică, este o boală a omului cauzată de *Paragonimus westermani*. Acest metazoar este răspîndit în Africa, Asia, America estică, America de Sud. Parazitul este ovoid, de culoare roşie-brună, de 10 mm lungime şi 6 mm lăţime (2).

Rezervor şi gazdă al acestui parazit sînt multe carnivore şi omnivore, sălbatice sau domestice (pisica, cîinele, tigrul, leopardul, vulpea, lupul, porcul etc.). Boala este răspîndită numai în zonele în care se consumă crabi cruzi.

Infestarea omului sau altor gazde-rezervor începe o dată cu ingestia crustaceilor (crabi, scoici) care conţin cercari de *Paragonimus westermani*. Cercarul ajunge în duoden şi migrează prin peretele acestuia în cavitatea peritoneală. Cei mai mulţi migrează prin diafragm şi pătrund în parenchimul pulmonar, unde parazitul se încapsulează. Pentru această migrare sînt necesare, de obicei, 3 săptămîni. Maturitatea este atinsă în 5—6 săptămîni de la ingestie.

Mulţi paraziţi nu ajung la destinaţie ci devin încapsulaţi în alte zone ale corpului. Paraziţii închistaţi în mucoasa intestinală, produc o reacţie inflamatorie cu ulceraţie, cu eliminare de ouă în scaun. Uneori, s-a remarcat o migrare aberantă a parazitului în creier şi mai rar în măduva spinării. Atingerea sistemului nervos este frecventă în Coreea şi Japonia (2). Leziunea cea mai caracteristică apare în plămîni. Parazitul ajuns în plămîn produce o reacţie inflamatorie înconjurătoare, cu necroza parenchimului şi formarea unui ţesut fibros capsular. Parazitul încapsulat ajuns la maturitate începe să producă ouă. În spută, apar ouă, celule inflamatorii şi sînge.

Tabloul clinic este predominat de cel al unei bronşite sau bronşiectazii cu tuse productivă matinală, cu expectoraţie gelatinoasă brun-roşiatică. Dispneea de efort este obişnuită. Deseori apare hemoptizie. Cînd chisturile sînt localizate în apropierea pleurei pot produce exsudat pleural. Cînd un număr mare de paraziţi sînt în abdomen, apare durerea abdominală şi scaune diareice cu mucus şi sînge (2).

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea în creier se manifestă prin crize de epilepsie de tip jacksonian. Radiografia craniană poate evidenția calcificări intracerebrale (11).

Paragonimiaza cerebrală prezintă în general trei faze clinice: stadiul inițial de iritație meningiană suprapusă simptomatologiei pulmonare, stadiul al doilea de răspîndire a leziunilor cerebrale și ultimul stadiu de vindecare cu sechele (5, 7).

Sindromul se poate manifesta el însuși într-o formă incompletă. Este util în diagnostic, existența în istoricul bolii a unei călătorii în Asia sau America de Sud și consumul de carne vie, saramură de crab sau rac, crab sau rac semifiert sau proaspăt.

Leziunile neuropatologice pot fi spinale, dar mai importante sînt cele din substanța albă a lobilor parietali, temporali sau occipitali ai creierului. După ce viermele s-a stabilit în plămîn, el trece în mediastin și ajunge în cavitatea craniană prin foramina de la baza craniului. Apoi acesta trece în creier lăsînd ouă pe parcurs. Cînd viermele moare el se dezintegrează într-o masă granulomatoasă, astfel că la necropsie mai des se văd ouă decît viermele însuși. Granuloame, chisturi și abcese sînt întîlnite frecvent (3).

Diagnosticul este asigurat prin *detectarea ouălor* în exsudatul pleural, spută, fecale. De asemenea, se folosește *intradermoreacția* cu antigen din parazitul adult diluat 1/10 000. *Reacția de fixare a complementului* este pozitivă atîta timp cît parazitul este viabil (2). Se folosește și *imunodiagnosticul* (12, 13, 14).

Tratamentul, introdus de japonezi (10, 15, 16), care a devenit tratamentul de elecție al paragonimiazei cerebrale se face cu *bithional.* Se administrează în paragonimiaza cerebrală pe cale orală, în doză de 40 mg/kilocorp/zi, timp de 1 lună. Cu acest tratament, L.C.R. devine normal. Efectele secundare sînt minime: vomismente, diaree tranzitorie; uneori, pot fi mai importante: hepatită toxică și leziuni cutanate.

Trichinoza

Trichinoza este o boală acută dată de *Trichinella spiralis,* care pătrunde la om pe cale intestinală. Larvele pătrund îndeosebi în masele musculare și uneori și în sistemul nervos. *Trichinella spiralis,* un vierme de 1,5—4 mm, se întîlnește la diverse animale (porci, cîini, pisici, urs, mistreț, vulpi; în general, la orice carnivor).

Larvele închistate de trichine pătrund în tubul digestiv al omului o dată cu carnea ingerată. Aici sînt eliberate și se transformă în viermi adulți; după fertilizare, femelele pătrund în mucoasa intestinală unde depun larve, care trec în spațiile limfatice, în canalul toracic și apoi în sînge, în marea circulație. De aici, larvele se fixează în țesutul muscular, unde se închistează, dar rămîn vii ani întregi.

Scanned with OKEN Scanner

Boala este răspîndită pe întregul glob, cu excepţia Australiei. Morbiditatea prin trichinoză nu se cunoaşte exact, deoarece boala este adesea confundată cu alte boli şi nu toţi cei infestaţi prezintă manifestări clinice.

Rezervorul şi sursa de infecţie este formată în special de porcine. Boala se transmite la om prin consumul de carne crudă de porc, care conţine larve vii.

Manifestările clinice ale trichinozei sînt proteiforme, în funcţie de doza de larve ingerată şi de rezistenţa şi reactivitatea alergică a organismului invadat. În stadiul intestinal, bolnavii au dureri abdominale, greaţă, diaree. În perioada de invazie musculară, bolnavii prezintă *dureri în masele musculare*, slăbiciune, dificultăţi în mers, erupţii urticariene, edeme periorbitare, febră.

În formele severe cu invazia creierului, bolnavii au *tulburări neuropsihice:* cefalee, ameţeli, confuzie mintală, meningism, diminuarea reflexelor şi uneori chiar comă. Afectarea miocardului se traduce prin zgomote asurzite, tahicardie, uneori galop.

Manifestările neurologice de localizare cerebrală, care constituie complicaţii ale trichinozei, se exprimă prin *paralizii de nervi cranieni, tablou de meningită* etc. (1, 8, 15).

Encefalita în cursul trichinozei este rară. Ea apare probabil cînd infestarea cu larve este covîrşitoare (4%). Larvele migrează către sistemul nervos central în a doua săptămînă, dar nu arată o predilecţie pentru localizare în creier.

Suspiciunea clinică este trezită cînd un bolnav cu semne neurologice prezintă tumefacţia pleoapelor, dureri musculare şi care recunoaşte că a consumat carne de porc crudă.

Diagnosticul poate fi pus şi pe date epidemiologice, clinice şi de laborator. *Leucocitoza cu eozinofilie* este prezentă şi se accentuează în cursul bolii. *Testul intradermic* cu antigen de trichină 1/10 000 dă o reacţie rapidă în 5—20 de minute. Reacţia rămîne pozitivă ani de zile.

Biopsia musculară este cea mai sigură metodă de diagnostic, reuşind să evidenţieze larvele de trichină. Ea se poate efectua în cursul celei de a 3-a şi a 4-a săptămînă de boală; se recoltează de preferinţă un fragment de muşchi deltoid, biceps, gastrocnemian sau marele pectoral, care sînt cei mai infestaţi muşchi. Fragmentul se examinează la microscop sau la trichinoscop.

Tratamentul. Noul agent antihelmintic *mintezol* sau *thiabendazol* este eficient împotriva larvelor, dacă este administrat în timpul perioadei de invazie a bolii. Efectul împotriva formei adulte este îndoielnic. Se administrează oral, după masă, în doză uzuală de 25 mg/kilocorp, de 2 ori pe zi, timp de 4 zile. Efecte secundare; hipotensiune, colaps, hiperglicemie şi leucopenie. Nu se depăşeşte doza zilnică maximă de 3 g (3, 4, 6).

Corticosteroizii reprezintă o medicaţie patogenică, care dă rezultate evidente, cu o acţiune extrem de favorabilă asupra fenomenelor alergice, mai ales în formele severe, febrile cu manifestări neuropsihice.

Scanned with OKEN Scanner

În terapie, se mai adaugă soluții de glucoză, tonice cardiovasculare, analgezice și sedative (15).

Profilaxia trichinozei umane se face prin buna organizare a măsurilor veterinare de control al cărnii și produselor carnate date în consum. O măsură sigură este prelucrarea termică suficientă și evitarea folosirii de produse de carne crudă, obținută din tăieri necontrolate de organele veterinare.

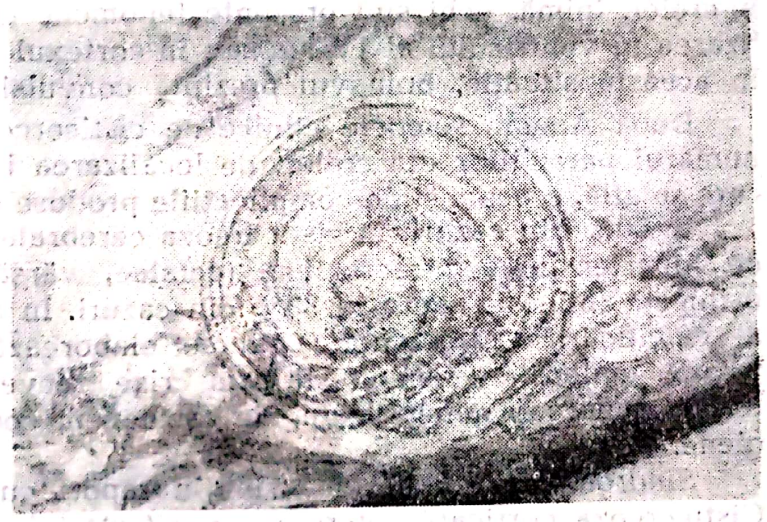


Fig. 38. — Trichinella spiralis. Impresiune de mușchi recoltat prin biopsie (Atlas of Diagnostic Microbiology, S. Stanley, Schneierson M. D).

Cisticercoza cerebrală

Cisticercoza cerebrală rezultă din ingestia de alimente sau băuturi contaminate cu fecale de porc care conțin ouă de *Taenia* și mai rar larve închistate care devin embrioni. După pătrunderea prin peretele intestinal, embrionii ajung la creier (în 40—80% din cazuri la om), unde dezvoltă forma larvală *Cysticercus celulosae*. Acestea se închistează în chisturi multipli sau solitari, în cortex, parenchim, ventriculi și meninge.

Teniaza este determinată de prezența parazitului porcului *Taenia solium* în intestinul uman; cisticercoza este determinată de prezența cisticercilor în țesuturile umane. Distribuția acestui vierme este legată de consumarea cărnii de porc crudă sau insuficient fiartă sau friptă. Teniaza este frecventă în America latină, Asia, U.R.S.S., China, Pakistan, India și unele țări din estul Europei.

Omul este gazda definitivă pentru *Taenia solium* (porcul este gazda intermediară); în acest caz, viermele adult este prezent în intestin la om; îmbolnăvirea se produce prin consumul cărnii de porc crudă sau insuficient fiartă.

În cisticercoză, omul servește drept gazdă intermediară, iar cisticercii, care reprezintă stadiul larvar, sînt prezenți în țesuturi la om. Cisticercii sînt răspîndiți în orice țesut al corpului, dar mai frecvent în

creier, ochi, musculatura scheletică, ficat, inimă, plămîn și cavitatea abdominală. Ulterior, larvele se închistează înăuntrul unei capsule fibroase, după care poate urma necroza și calcificarea.

Clinic, în teniază, bolnavul prezintă dureri abdominale și scădere în greutate (2).

În *cisticercoză,* tabloul clinic este foarte variabil și depinde de numărul și localizarea cisticercilor în interiorul gazdei. Cînd este localizat în creier, inimă, ochi sînt prezente fenomene clinice importante. Localizarea în ventriculul al IV-lea sau în cortexul cerebral este frecventă; în această situație, bolnavul prezintă convulsii, tulburări mintale (2).

După Arseni, semnele clinice de cisticercoză cerebrală depind de numărul paraziților din creier, de localizarea lor, de faza biologică în care se află, precum și de complicațiile produse în creier.

În 70% din cazuri, în cisticercoza cerebrală se manifestă sindromul de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, ameteli, tulburări psihice). Epilepsia apare în 30% din cazuri. În momentul diseminării și al calcificării cisticercilor, cînd se elaborează o cantitate mare de toxină, epilepsia se manifestă prin crize frecvente, uneori subintrante, jacksoniene sau generalizate; de asemenea, coexistă fenomene meningiene.

Sindroamele neurologice sînt în raport cu localizarea anatomică. Cisticercoza corticală determină manifestări în raport cu sediul și numărul paraziților. Localizarea în zona motorie, senzitivă sau senzorială determină apariția de crize epileptiforme, însoțite sau nu de semne de hipertensiune intracraniană. Dacă sînt mulți cisticerci se adaugă și manifestări în raport cu predominanța lor (sindrom frontal, parietal, temporal sau occipital). Cisticercoza bazală produce fenomene focale și semne la distanță, date de hidrocefalie produsă de blocarea cisternelor de la bază. În raport cu localizarea lor, cisticercii pot determina, în afară de semne de hipertensiune intracraniană, și semne cerebeloase, de trunchi cerebral etc.

Evoluția cisticercozei cerebrale depinde de numărul paraziților, de localizarea lor și de reacțiile sistemului nervos față de infestație. Dacă infestația este masivă, există fenomene grave de hipertensiune intracraniană.

Diagnosticul este ușurat de apariția fenomenelor de epilepsie, într-o zonă endemică. *Radiografia extremităților* evidențiază caracteristicele „boabe de orez", produse de cisticercii calcificați. Diagnosticul definitiv se poate stabili însă numai prin *descoperirea larvei prin excizia chistului* și identificarea lor. Cercetarea chisturilor de paraziți în scaun poate, de asemenea, sprijini diagnosticul (2).

Reacția de fixarea complementului în L.C.R. este pozitivă în jumătate de cazuri. *Biopsia musculară,* de asemenea, poate asigura diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul teniazei se face cu *atebrină* sau *yomesan*. Pentru cisticercoză nu există un tratament specific (3).

Îndepărtarea neurochirurgicală și corectarea hidrocefaliei este tratamentul indicat.

În formele corticale sau ventriculare, se scoate parazitul. În formele generalizate, și bazale, se fac decompresiuni mari bilaterale, pentru suprimarea fenomenelor grave de hipertensiune intracraniană (Arseni).

Bibliografie

1. **Gray F.** — Ann. intern. Med., 52: 230, 1962.
2. **Hunter, Frye, Swartzwelser** — Tropical Medicine, W. B. Saunders Co., Londra, 1966.
3. **Kagan B.** — Antimicrobial therapy, W. B. Saunders Co., Philadelphia—Londra—Toronto, 1970.
4. **Kean B., Hopkini D.** — J. Amer. med. Ass., 190: 852, 1964.
5. **Klemme W.** — Arch. Neurol. (Chic.), 15: 185—188, 1966.
6. **Kozar Z.** — Wiad. Parazyt., 12: 605, 1966.
7. **Landsborough D.** — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 29: 259—261, 1966.
8. **Meltzer L., Mockmann A.** — J. Amer. med. Ass., 164, 1 566, 1958.
9. **Odeku E., Lucas A., Richard D.** — J. Neurosurg., 29: 417—423, 1968.
10. **Oh S.** — Amer. J. trop. Med., 16: 585—590, 1967.
11. **Oh S. J.** — Radiology, 90: 292—299, 1968.
12. **Sawada T., Takei K., Yoneyama K.** — J. infect. Dis., 114: 311—314, 1964.
13. **Sawada T., Takei K., Yoneyama K.** — J. infect. Dis., 114: 315—320, 1964.
14. **Sawada T., Takei K., Sato S., Matsuyama S.** — J. infect. Dis., 118: 235—239, 1968.
15. **Voiculescu M.** — Boli infecțioase, Ed. medicală, București, 1971.
16. **Yokogawa M.** și colab. — Jap. J. Parasitol., 11: 103—116, 1962.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţii acute virale ale sistemului nervos central

Meningite acute virale

Locul clinic comun, în etiopatogenia căruia se întîlnesc cu relativă frecvenţă marea majoritate a familiilor şi grupelor de virusuri, cu neurotropism mai mult sau mai puţin accentuat, îl constituie *meningitele acute virale*, denumite la fel de propriu, *meningite seroase acute*.

Meningitele acute virale sînt inflamaţii acute ale meningelor, provocate de virusuri şi caracterizate prin debut brusc, prezenţa sindromului meningian clinic, L.C.R. clar sau opalescent, cu un număr variabil de elemente celulare (limfocite şi monocite) şi cu o evoluţie de obicei benignă.

Etiologie

Virusurile incriminate în etiologia meningitelor seroase acute sînt foarte numeroase. Principalele virusuri sînt următoarele:

1. **Virusuri cu ARN:**
— *enterovirusuri* (poliomielitice, Coxsackie, ECHO);
— *mixovirusuri* (urlian, rujeolic, gripal);
— *arbovirusuri.*

2. **Virusuri cu ADN:**
— *virusul herpetic;*
— *poxvirusuri;*
— *adenovirusuri.*

3. **Virusuri de grupă nedeterminată:**
— *rubeolic;*
— *al mononucleozei infecţioase;*
— *al limfocitozei infecţioase;*
— *„virusurile" hepatitei.*

4. **Virusuri „a două entităţi particulare":**
— *virusul Armstrong, al coriomeningitei limfocitare* (grupul arenovirusuri);
— *virusul meningitei multirecurenţiale Mollaret*

Frecvența cu care aceste virusuri produc meningita variază cu regiunea geografică și cu sezonul. La noi în țară, ca și în alte țări din zona temperată, predomină enterovirusurile și virusul urlian. În alte regiuni predomină arbovirusurile.

Pînă nu de mult etiologia acestor meningite acute virale ajungea să fie precizată numai într-un număr mic de cazuri, cele mai multe rămînînd cu diagnosticul general și insuficient de clar de „meningită acută cu lichid clar" sau de „meningită acută virală" sau de „meningită seroasă acută" sau de „meningită acută aseptică".

În prezent, cu metodele actuale de diagnostic virusologic și serologic, la un număr mare din aceste meningite, se ajunge la determinarea precisă a etiologiei, după unii autori pînă la 50—80%. Studiind 713 cazuri de meningite acute virale, Mayer și colab. reușesc să stabilească etiologia în proporție de peste 65% (38,8% enterovirusuri, 15,7% virusul urlian, 8,8% virusul Armstrong, 1,4% virusul herpetic, 0,75% arbovirusuri).

Într-o lucrare efectuată la Spitalul de boli infecțioase—Colentina, se arată că enterovirusurile au predominat în etiologia meningitelor acute virale, iar dintre enterovirusuri, au predominat virusurile ECHO, Coxsackie și mai puțin cele poliomielitice.

Meningitele acute virale afectează în majoritate copiii, dar uneori ele pot să apară într-o mare proporție și la adulți și foarte rar, chiar la vîrstnici.

În general, virusurile ajung la meninge pe cale sanguină. Poarta de intrare a virusurilor poate fi variată: intestinală și faringiană pentru enterovirusuri, nazofaringiană pentru virusul urlian, virusul Armstrong și alte virusuri, cutanată pentru arbovirusuri (înțepături de artropode).

Simptomatologie și diagnostic

Clinica meningitelor seroase acute este caracterizată prin debut brusc cu: cefalee, febră, vărsături, constipație și semne de iritație meningiană (redoare de ceafă, Kernig, Brudzinski) de intensitate medie. Uneori, mai sînt prezente și amețeli, mialgii, hiperestezie cutanată generalizată. Febra ajunge la valori mari 39—40° și durează cîteva zile; uneori febra este bifazică (în meningitele cu enterovirusuri și arbovirusuri) și atunci durează 7—10 zile.

În unele meningite acute virale (cu virusuri ECHO și Coxsackie) pot să apară erupții cu caracter maculos sau maculopapulos, de culoare roz sau roșie palidă, de scurtă durată. Faringele este hiperemic și deseori prezintă microvezicule sau pete hemoragice. Au fost descrise și forme meningoencefalitice și meningomielitice cu paralizii musculare, mai ales în meningitele determinate de virusurile Coxsackie și virusul Armstrong. În meningitele produse de virusurile Coxsackie sînt caracteristice mialgiile puternice, herpangina și uneori pleurodiniile intense.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv se realizează cu mijloace epidemiologice clinice și de laborator. Unele date epidemiologice pot aduce argumente utile în diagnostic: apariția unei meningite într-o colectivitate, în care sînt cazuri de oreion sau într-o colectivitate unde au fost cazuri diagnosticate virusologic drept poliomielită, infecții cu virusuri ECHO sau Coxsackie. Precizarea etiologiei virale necesită utilizarea metodelor de diagnostic virusologic. Pentru stabilirea precisă a etiologiei sînt necesare recoltări de L.C.R., spălătură nazofaringiană și materii fecale pentru izolarea virusului.

Izolarea virusului din L.C.R. are o valoare mai mare în certificarea etiologiei, în timp ce prezența lui în nazofaringe sau în scaun este mult mai puțin concludentă și poate dovedi uneori numai starea de purtător. Efectuarea de teste serologice în dinamică atît în faza acută, cît și în convalescență este necesară, în oricare din situații pentru stabilirea etiologiei. Actualmente, printr-un studiu competent virusologic și serologic se poate preciza etiologia în aproximativ 80 % din meningitele acute virale.

Leucograma este de obicei normală. Lichidul cefalorahidian este clar sau opalescent (ușor, moderat sau intens opalescent). Elementele celulare sînt prezente în număr variabil, de la cîteva zeci la cîteva sute, uneori cîteva mii pe mm^3. La început, o parte din aceste elemente sînt polinucleare, dar foarte repede marea majoritate devin mononucleare: limfocite-monocitoide, monocite, plasmocite, dînd frotiului un aspect polimorf, în contrast cu meningita tuberculoasă unde la un lichid clar, se constată un număr relativ mic de elemente, cîteva zeci pînă la cîteva sute, limfocite adulte în proporție de 90—95%, conferind frotiului din sedimentul L.C.R. un aspect monomorf; restul de 5—10% este reprezentat de polinucleare. Determinările chimice arată glicorahia normală sau uneori, crescută; albuminorahia puțin crescută sau nemodificată, iar clorurahia normală. Pleiocitoza durează 7—10 zile, dar nu de puține ori și mai mult, pînă la 3—4 săptămîni.

Electroencefalograma arată, într-un mare număr de cazuri, în stadiul acut, modificări semnificative: salve de unde lente theta și delta, disritmie, vîrfuri lente supravoltate și complexe vîrf-undă, tabloul bioelectric de iritație cerebrală difuză. Modificările dispar pe E.E.G. în convalescență, dar de multe ori persistă luni și ani.

Diagnosticul diferențial se face cu alte meningite acute cu L.C.R. clar sau opalescent: meningita leptospirotică, listeriozică, din luesul secundar, bruceloziсă, torulozică. De asemenea, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu o meningită acută bacteriană modificată de antibiotice, cu abcesul cerebral sau cu tumoarea cerebrală. De o importanță cu totul deosebită este diferențierea de meningita tuberculoasă, care necesită diagnostic precoce și instituire rapidă a terapiei cu tuberculostatice. În această diferențiere, ajută mult următoarele aspecte caracteristice meningoencefalitei tuberculoase: debut insidios, existența semnelor anterioare de impregnare tuberculoasă (oboseală, inapetență, scădere în

Scanned with OKEN Scanner

greutate), antecedente tuberculoase în familie sau anturaj, leziuni tuberculoase concomitente (granulie, tuberculoză pulmonară, ganglionară etc.), evoluție progresivă spre agravare, prezența tuberculilor coroidieni, L.C.R. clar, prezența vălului, albuminorahia mult crescută, clorurahia și glicorahia scăzute. Coloratia cu acridin-oranj a sedimentului din L.C.R. este o nouă metodă de diagnostic între aceste meningite, relevînd mononucleare bogate în ARN în meningitele acute virale și limfocite sărace în ARN citoplasmatic în meningitele tuberculoase.

Complicații, sechele, prognostic

Prognosticul meningitelor acute virale este în imensa majoritate a cazurilor favorabil, obținîndu-se o recuperare completă.

Unele simptome din perioada acută (cefaleea, instabilitatea emoțională) pot persista și în convalescență. Au fost semnalate de unii autori și unele consecințe îndepărtate, ca cefaleea persistentă, hipertensiune intracraniană, tulburări psihice. Foarte rar, există posibilitatea de blocaj a orificiilor de comunicare între spațiile subarahnoidiene și ventriculare.

Într-un studiu recent, pe 255 de meningite acute virale, Voiculescu și colab. arată că în convalescență peste 20% din bolnavi mai prezentau la externare tulburări nervoase și peste 80% mai prezentau modificări de L.C.R.; 6,8% din acești bolnavi mai prezentau după ani tulburări psihice, în special cefalee și modificări E.E.G. de tip iritativ sau chiar de tip comițial, ceea ce impune o revizuire a prognosticului îndepărtat al acestor meningite.

Avînd în vedere regresiunea uneori lentă a modificărilor meningiene și neuropsihice se recomandă ca acești bolnavi să fie dispensarizați și controlați pînă la un an.

Encefalite acute virale

Considerații generale

Encefalitele constituie una dintre problemele pasionante ale patologiei infecțioase, deoarece domeniul lor continuă să fie presărat cu multe dificultăți de încadrare, de sistematizare, de clasificare (etiopatogenică și clinică), de terapeutică, ca și de profilaxie. Aceste considerente și multe altele justifică dinamica actuală, atașată problematicii encefalitelor, determinată în primul rînd de tendința tot mai accentuată de clasificare etiologică și de stabilire a corelației cu agenții patogeni cauzali, virusuri în primul rînd. Frecvența crescută cu care apar, prezența lor pe întreg globul pămîntesc, varietatea simptomatologiei, evoluția variabilă, adeseori severă, urmările la distanță ale multora, adaugă în importanța studierii lor.

Scanned with OKEN Scanner

Din gama variată și complexă a proceselor inflamatorii cerebrale, de o deosebită actualitate sînt encefalitele virale primitive, care constituie grupul cel mai important al encefalitelor „adevăratul domeniu al ultravirozelor neurotrope" (168).

Istoricul noțiunii de encefalită

Puțini termeni în terminologia recentă au parcurs un drum atît de anevoios în procesul istoric al recunoașterii, al consacrării, al delimitării și al definirii, ca cel de „encefalită". P. Mollaret și J. Schneider au sistematizat în etape evoluția acestor procese (168).

Din antichitate și pînă la începutul secolului al XIX-lea (prima etapă, pur clinică), encefalitele au primit etichete diverse: apoplexie, delir, frenezie, cerebrită, frenită etc.

În a II-a etapă, care debutează o dată cu dezvoltarea anatomiei patologice, bolile encefalului sînt denumite în raport cu aspectul lezional.

A III-a etapă etiopatogenică începe în 1823, cînd Bouillaud propune termenul de *encefalită,* în sensul de inflamație a encefalului. Totuși (Mollaret), noțiunea lui Bouillaud rămînea haotică, deoarece includea și tumorile cerebrale, neexcluzînd decît hemoragia apoplectică.

A IV-a etapă, dominată de Virchow acordă supremația în domeniul patologiei encefalitice factorului vascular, cu dublul lui ramolisment: embolic și ischemic (168), domeniul nevascular fiind redus la abcesul cerebral.

A V-a etapă începe cu reintroducerea termenului de encefalită în 1868 de Hayem, care delimitează *encefalita supurativă* (abcesul cerebral) de *encefalita hiperplazică,* obținută experimental, dar remarcată ulterior și într-o serie de examene necroptice umane. Tot Hayem a utilizat, pentru prima oară, atributele de primitivă și secundară, în clasificarea encefalitelor, care își păstrează valoarea și astăzi.

În aceeași etapă, se remarcă clasificarea evolutiv patogenică a lui Huguenin din 1874 (rezolutivă, sclerozantă și supurată), descrierea de către Virchow a tipurilor de encefalită congenitală și de encefalită interstițială, ca și izolarea de Gayet (în 1875) și de Wernicke (în 1881) a unui tip de encefalită (polioencefalita superioară acută hemoragică).

Etapa a VI-a începe cu afirmarea, pentru prima dată a rolului *factorilor infecțioși* în etiologia encefalitelor umane. Astfel, Vizioli (în 1880) se referă la infecții și eventualele manifestări cerebrale ale acestora. Strumpell, în 1884, descrie polioencefalita acută a copilului, iar în 1891 encefalita idiopatică a adulților, pe care o atribuie influenzei. Jendrassik și Pierre Marie vorbesc despre natura infecțioasă a encefalitei acute, care precede adeseori encefalopatiile cronice.

Etapa a VII-a consolidează și precizează rolul etiologiei infecțioase. Între altele, M. Chartier, în 1907, delimitează encefalita acută nesupurată de natură infecțioasă sau poate toxiinfecțioasă. Laignel-Lavastine și R. Voisin, în 1907, insistă asupra tabloului de inflamație nesupurată a creierului în encefalita propriu-zisă.

Scanned with OKEN Scanner

Etapa a VIII-a (actuală) începe cu descrierea în 1917 a encefalitei von Economo, de etiologie indubitabil infecțios-virală, deși agentul ei rămîne în continuare necunoscut. În continuare, s-au individualizat una după alta noi varietăți etiologice și etiopatogenice de encefalite, s-au izolat și identificat agenți etiologici. Posibilitățile de izolare, de cultivare și de identificare ale virusurilor, ca și multiplicarea și perfecționarea metodelor serologice, au condus la stabilirea etiologiei virale în variate procese inflamatorii cerebrale și la circumscrierea ca entități nosologice — etiologic distincte — a unei serii de encefalite primitive virale.

Delimitarea noțiunii și entității nozologice de encefalită

Erorile în formularea diagnosticului și încadrarea nozologică provin fie din extinderea nejustificată și confuzivă a sferei și a conținutului noțiunii de encefalită, fie din restrîngerea mutilantă a acestora.

În primul sens, noțiunea de encefalită trebuie detașată de aceea de *encefalopatie*. Dacă prin termenul de encefalopatie, se înțelege orice afectare a encefalului, în sensul precizat în special de Van Bogaert (30, 31), atunci encefalita ocupă din domeniul cuprinzător al encefalopatiilor doar un sector restrîns, condițional limitat de reclamarea prezenței anumitor atribute specifice. Din 10 sindroame encefalitice comatoase, 9 sînt encefalopatii produse prin stază venoasă și edem și doar unul este o encefalită propriu-zisă (Van Bogaert). Diagnosticul de encefalită se aplică cu prea mare ușurință la multiple și variate tablouri clinice, care nu-l justifică în mod satisfăcător (26). S-a subliniat importanța și dificultatea diferențierii encefalitei propriu-zise de encefalopatie în patologia infantilă (10, 219); din 37 de cazuri de „encefalite" letale, numai 9 au putut fi confirmate (219).

Cu noțiunea de encefalopatie se operează foarte frecvent actualmente, mai mult sau mai puțin adecvat; din această cauză socotim necesar să se stăruie asupra multiplelor ei accepțiuni.

Denumirea generică de encefalopatie, acoperind întregul complex simptomatic polimorf care exprimă o suferință difuză a encefalului, determinată de cauze variate, include în mod logic și encefalita propriu-zisă, cu etiologie infecțioasă. Totuși, în limbajul și sistematica patologiei nervoase curente, termenul de encefalopatie se aplică unui domeniu de afecțiuni care lasă în afară encefalitele. Astfel, Al. Șoflete împarte „sindromul encefalitic" în encefalite și encefalomielite ca neuroinfecții, pe de o parte, și encefalopatii, pe de altă parte.

Scanned with OKEN Scanner

Modalităţile clinice şi scheme de sistematizare a encefalopatiilor

Clasificarea encefalopatiilor *(după Al. Şoflete)* (215):

1. *Encefalopatii t o x i c e:*

— *etilice;*

— *medicamentoase* (antihistaminice de sinteză, piperazină, cicloserină, hidantoină, stricnină etc.) şi prin *toxice profesionale* (diclor-etan, plumb, arsenic, mercur, sulfură de carbon etc.).

2. *Encefalopatii d i s m e t a b o l i c e*:*

— *encefalopatie hipoglicemică* (mecanisme multiple: hipoglucagonemie, hipofuncţie hepatică generală, endocrinopatii, tezaurismoze, hipermetabolism, disinsulinism, neurogenă, exogenă, alcoolică, medicamentoasă);

— *encefalopatii prin tulburări de metabolism lipidic* (xantomatoza, tezaurismoze fosfatidice);

— *alte encefalopatii dismetabolice* (scleroza tuberoasă, oligofrenia fenilpiruvică);

3. *Encefalopatia h i p o x i c ă*** (prin tulburări respiratorii, circulatorii, vasomotorii etc.).

4. *Encefalopatii de i n v o l u ţ i e şi s e n i l e*

5. *Encefalopatii produse de a g e n ţ i f i z i c i* (electrocutare, fulger, encefalopatia cronică posttraumatică a boxerilor).

6. *Encefalopatia t r a u m a t i c ă a c u t ă* (traumatisme cranio-cerebrale).

*

Encefalopatia hipertensivă (138), alături de cea prin anomalii circulatorii şi vasomotorii (52), ca şi cea prin edem cerebral (200) sau prin colaps cerebral sînt reunite sub denumirea generică de *encefalopatie prin tulburări de hemodinamică cerebrală* şi a fost mult studiată în anii din urmă.

---

* Encefalopatiile enzimatice sau genetic-enzimatice, un capitol relativ nou, apar mai ales în prima copilărie. Astfel, encefalopatia nacrozantă subacută survine la sugari, ducînd la moarte în mai puţin de 1 an (prezenţa unui inhibitor enzimatic care intervine în sinteza trifosfatului de tiamină). Progresele biochimiei moleculare permit să se vorbească astăzi de encefalopatia moleculară sau genetic-moleculară.

** Alţi autori (70, 172) includ encefalopatia hipoxică în grupul encefalopatiilor metabolice.

Patogenic, aceşti autori împart encefalopatiile metabolice în 3 categorii:

— *encefalopatia metabolică acută* (apare imediat după declanşarea tulburării metabolice şi regresează pe măsura corectării acesteia);

— *encefalopatia metabolică cronică tip I* (apare progresiv în cursul unei tulburări metabolice cronice, de exemplu hipoglicemie spontană);

— *encefalopatia metabolică cronică tip II* (sechele după o tulburare metabolică acută; de exemplu, hipoxii severe şi durabile, în care s-a putut evita decesul, dar s-au constituit leziuni celulare cerebrale ireversibile).

Etiologic, aceşti autori împart encefalopatiile metabolice în 2 grupe:

— *cu etiologie simplă sau relativ simplă* (anoxice şi respiratorii, hipoglicemiante, prin tulburări hidroelectrolitice, prin tulburări ale echilibrului acido-bazic, hiperbilirubinemie, boala Wilson, hiperuricemie;

— *cu etiologie complexă* (hepatică: coma hepatică adevărată şi coma hepatoportocavă; etilică; carenţială, diabetică, endocrină, uremică, pancreatică, postoperatorie).

Scanned with OKEN Scanner

Un aspect particular de encefalopatie îl reprezintă *hidrocefalia*, decurgînd din variate tulburări în dinamica formării și circulației L.C.R.

Între diversele modalități de encefalopatie merită să fie reținute *encefalopatiile alergice*, clinice și experimentale, care fixează rolul factorului alergic în mecanismul patogenic al unor leziuni cerebrale (79).

*

În cadrul larg al encefalopatiilor, își fac loc și alte criterii de sistematizare.

Encefalopatia infantilă. P. Delmas-Marselet (67) include în cadrul acesteia orice agresiune cerebrală care survine la vîrsta copilăriei, inclusiv encefalitele și meningoencefalitele primitive acute. De asemenea, encefalopatiile enzimatice și moleculare sau genetic-enzimatic-moleculare sînt apanajul vîrstei copilăriei, în primul rînd al celei mici.

Encefalopatiile infantile acute cele mai importante după S. Thieffry (219), sînt următoarele: encefalopatia acută metabolică (frecventă, mai ales prin deshidratare); encefalopatia acută de origine circulatorie („creierul hemodinamic, după Van Bogaert"; frecventă în bolile eruptive); encefalopatia acută de origine vasculară (tromboflebite cerebrale); encefalitele autentice. Același autor afirmă că în etiologia encefalopatiilor de alură primitivă, cele cu mecanism nedeterminat, reprezintă cauza cea mai frecventă. Se subliniază astfel, din nou apartenența și locul distinctiv al encefalitei în cadrul encefalopatiei, nu numai acute ci și primitive, ca și faptul că aceasta reprezintă doar o secțiune restrînsă din marea sferă a encefalopatiei.

Encefalopatiile cronice infantile cuprinde grupul de afecțiuni cerebrale ale primei copilării, cu caracter congenital sau dobîndit, de etiologie multiplă, avînd ca substrat anatomic anomalii în dezvoltarea creierului. Se exteriorizează prin tulburări ale motricității (paralizii, contracturi, rigiditate, mișcări anormale, hipotonie), însoțite de alterări profunde ale inteligenței.

Encefalomielopatia se realizează prin extinderea procesului patologic la segmentul medular al nevraxului. Este destul de frecvent întîlnită, ceea ce justifică individualizarea atît ca existență patomorfică, cît și ca exprimare diagnostică.

Reconsiderarea actuală a noțiunii de encefaloză

În strînsă relație cu noțiunea de encefalopatie se află noțiunea de *encefaloză*. Utilizată în accepțiuni variate și insuficient clarificate, această noțiune este supusă actualmente la o atentă reconsiderare. După L. Rimbaud, encefalozele constituie un grup de afecțiuni de origine probabil metabolică, care adeseori pot prezenta un caracter familial, ceea ce sugerează asocierea unui factor endogen sau a unei predispoziții genetice adjuvante, dacă nu cert condiționante. De alură evident cronică, în această viziune, caracterizate prin importanța atro-

Scanned with OKEN Scanner

fiilor corticale şi subcorticale, encefalozele includ atrofiile cerebrale tardive sau de *presenium* şi o serie de boli metabolice de supraîncărcare cu apariţie în prima şi în marea copilărie (neurofosfolipidozele — mai ales idioţia amaurotică; neurolipidozele cu cerebrozide şi cele cu steride; neuroglicogenozele — mai ales miatonia congenitală). Se observă că, în bună măsură, variatele structuri patomorfice care compun — după Rimbaud — cadrul encefalozei, se suprapun unor forme de encefalopatii. În spiritul concepţiei lui Rimbaud, se înscrie şi definiţia encefalozei din dicţionarul medical român (122).

După alţi autori (8), encefalozele sînt sinonime cu „encefalitele neinfecţioase", produse prin multiple mecanisme etiopatogenice (intoxicaţii, factori fizici, reacţii alergice, come metabolice: uremică, hepatică, diabetică), domeniul lor suprapunîndu-se evident cu cel al encefalopatiilor propriu-zise şi lăsînd în afară encefalitele.

Alajouanine, ca şi alţii, consideră ca encefaloze, encefalitele secundare posteruptive şi postvaccinale, deoarece ar exista un mecanism de producere alergic sau posibil — autonom sau conjugat — autoalergic (8, 79).

Într-un sens mai restrîns, prin encefaloză se înţelege doar complexul de *tulburări datorite hipoxiei,* accepţie care are corespondent în contexul encefalopatiilor.

Un alt complex encefalopatic, care trebuie diferenţiat de encefalita propriu-zisă, complex denumit *cerebralis,* exprimat prin tulburări cerebrale determinate de convergenţe fiziopatologice diverse (hipoxie, hipercapnie, acidoză) apare în special în formele înalte de poliomielită, ameninţătoare de viaţă, obişnuite în epidemiile care au precedat introducerea vaccinării antipoliomielitice. Microscopia electronică a structurilor fine ale sistemului nervos central a permis o cunoaştere mai adecvată a interacţiunii factorilor hipoxie, hipercapnie şi încărcare hidrică în acest gen de tulburare encefalopatică, al cărui substrat principal îl constituie probabil acumularea de apă în ţesutul cerebral. S-a observat o creştere mai semnificativă a apei în prezenţa hipoxiei asociată cu hipercapnie, decît în hipercapnia simplă, gradul de pronunţare al modificărilor histopatologice fiind direct proporţional cu intensitatea hipoxiei şi a acidozei.

Revenind la noţiunea de *encefaloză,* se impune ideia concluzivă că aceasta reprezintă o variantă de encefalopatie, iar în unele accepţiuni, se suprapune integral noţiunii de encefalopatie, delimitată net doar de encefalita propriu-zisă, reprezentată prin excelenţă de forma ei primitivă acută virală. Afirmaţia lui Radermacker (asemănătoare cu ceea ce afirmă van Bogaert în legătură cu encefalopatia) că nu se poate delimita net o encefaloză de o encefalită, nu schimbă cu nimic parametrii esenţiali ai problemei.

Aşadar, multiplele suprapuneri, de conţinut şi de sensuri, indrituiesc, dacă nu identitatea, cel puţin egalitatea şi similitudinea între encefalopatie şi encefaloză, cu condiţia excluderii encefalitei. Dispariţia cvasitotală a termenului de encefaloză din literatura de speciali-

Scanned with OKEN Scanner

tate din ultimii ani și înlocuirea cu denumirea de encefalopatie, consfințește o stare de fapt și pledează pentru utilizarea unui termen mai puțin impropriu și mai puțin confuziv, în desemnarea unei realități anatomoclinice, de cea mai mare frecvență în patologia etajelor superioare ale sistemului nervos central.

În ceea ce ne privește, subscriem la generalizarea termenului de encefalopatie, care rămîne mai puțin confuz, reduce mult din dificultățile întreținute de utilizarea în paralel a unor termeni ca „encefaloză" sau „cerebralia" și este util și practic în încadrarea diagnostică largă a multor tablouri clinice cerebrale. Și aceasta cu atît mai mult, cu cît există uneori posibilitatea de a diferenția și a mări astfel gradul de precizare — prin formularea unor diagnostice de „tip" de encefalopatie (toxică, metabolică, acută, cronică, infantilă, aterosclerotică, hipertensivă, traumatică etc.).

Formularea diagnostică de sindrom encefalitic

Formularea de sindrom encefalitic intervine adeseori în sistematica nozologiei encefalice, corespunzînd unei etape inițiale, în procesul elaborării diagnosticului. De multe ori, în practica medicală curentă, mai ales la primul contact cu manifestările clinice ale unui bolnav, nu este posibilă enunțarea unui diagnostic cert ci se rămîne la formularea de sindrom.

Noțiunea de sindrom encefalitic traduce o suferință a encefalului, indiferent de cauză, patogenie și substrat anatomopatologic (34); este mai largă decît cea de encefalită și este superpozabilă aceleia de encefalopatie în general. Pentru mulți clinicieni, formularea diagnostică de suspiciune de encefalită este preferabilă aceleia de sindrom encefalitic. Este mai greu însă de a subscrie unanim unei asemenea concepții.

Așa-numitul „sindrom malign infecțios", care implică asocierea degenerărilor neuronale cu perturbări vasomotorii de tip hemodinamic, s-ar afla la limita între encefalopatie și encefalită. J. C. Gautier (100), de acord cu Alajouanine, consideră că sindromul malign nu este o encefalită în sensul actual. Și aceasta — credem noi — pentru că nu recunoaște obligatoriu o etiologie virală, iar leziunile neuronale apar ca secundare unor mecanisme etiopatogenice complexe.

*

În concluzie, apare clar că noțiunea și entitatea nozologică de „encefalită" trebuie delimitată față de cea de „encefalopatie", termenul generic cel mai convenabil pentru încadrarea unei suferințe clinice cerebrale. Importanța acestei diferențieri nu rezidă numai în considerente de ordin teoretic, ci și în degajarea unor atitudini practice, privind valabilitatea și eficiența metodelor și mijloacelor de influențare terapeutică a procesului morbid encefalitic. Așa cum remarcă P. Castaigne (52), în timp ce encefalitele acute primitive (cele mai veridice

Scanned with OKEN Scanner

encefalite) nu beneficiază de o terapie direct adecvată, pentru influenţarea evoluţiei encefalopatiilor acute secundare se deschid perspective terapeutice încurajatoare.

O formulare şi un diagnostic de subordonare: meningoencefalita

În mod greşit, se formulează uneori diagnosticul de meningoencefalită, în situaţii clinice în care fenomenele encefalitice sînt pe prim plan, iar L.C.R. arată modificări minime sau este normal. În general, între meningită şi encefalită există o relaţie strînsă, afectarea encefalului antrenînd modificări din partea meningelor, probabil mai frecvente decît o atestă modificările uneori nesemnificative ale L.C.R., studiat prin metodele de rutină. Reversibilitatea procesului de influenţare este, de asemenea, evidentă pentru multe meningite seroase acute şi purulente.

Este recomandabil să se rezerve termenul de meningoencefalită sau chiar pur şi simplu de meningită (în sistemul de raportare O.M.S. meningoencefalitele se înregistrează la meningite) pentru cazurile în care predomină semnele de localizare a procesului infecţios la nivelul meningelor, exprimate clinic prin intensitatea sindromului meningian şi prin modificările patologice evidente ale L.C.R. Dimpotrivă dacă prevalează manifestările de suferinţă din partea encefalului, este nejustificată reţinerea de a enunţa diagnosticul corect de encefalită, cu completările legate de localizarea şi de eventuala extindere a procesului.

De asemenea, apare impropriu diagnosticul de meningită pentru etichetarea unor tablouri clinice cu importantă componentă neuropsihică, chiar pasageră, mai ales în cazurile în care nu se constată modificări semnificative ale L.C.R., ci numai prezenţa unui moderat sindrom meningian clinic. Aceasta cu atît mai mult, cu cît se cunosc multe situaţii clinice, în care meningita seroasă prezentă este urmată de tulburări encefalitice în viitor sau este însoţită chiar în momentul acut de modificări evidente electroencefalografice. Afirmaţia lui R. Johnson (132) că encefalita virală formează un continuum clinic cu meningita virală, se înscrie în aceeaşi serie de observaţii. Recunoaşterea — în cadrul tuturor schemelor de clasificare ale encefalitelor virale — a unei forme meningiene a acestora, adaugă noi argumente în susţinerea observaţiilor de mai sus şi subliniază necesitatea eforturilor spre o justă încadrare.

Cadrul nozologic şi tentative de definire a encefalitei

P. Castaigne (52) plecînd de la constatarea că atît în practica medicală, cît şi în nozologie există puţine probleme care să fie atît de dificile şi atît de confuze ca aceea a encefalitelor, afirmă că problema esenţială constă în definiţia însăşi a procesului patologic desemnat sub

Scanned with OKEN Scanner

numele de encefalită. Acest autor așază construcția rezumativ-schematică a definiției pe două „axiome". Prima enunță că nu poate merita numele de encefalită, decît o afecțiune care se însoțește de o reacție inflamatorie a encefalului. A doua stipulează că nu orice reacție inflamatorie a encefalului merită pe deplin numele de encefalită.

Histopatologia inflamației sistemului nervos central

Procesul inflamator la nivelul sistemului nervos central este deosebit de complex și angajează în mod inegal elementele constitutive (62). La constituirea procesului inflamator participă elemente fixe, care aparțin țesuturilor, și elemente mobile, provenite din sînge și din țesuturi (granulocite, limfocite, monocite, poliblaști, plasmocite, macrofage mobile, histiocite, celule meningiene, celule adventițiale nediferențiate). Componente importante ale reacției inflamatorii sînt, de asemenea, edemul inflamator, componentele tisulare (detritus celular, fibrilar sau coloidal), modificările substanței fundamentale interstițiale a cărei structură coloidală se modifică, faza lichidă separîndu-se de faza corpusculară (32, 62). Encefalita autentică este produsă de acțiunea *in loco*, a unui agent infecțios, a toxinelor sau a produselor lui de dezintegrare (32). Rezultante directe ale acestei acțiuni sînt *procesul inflamator* și *necrobioza*.

Procesul inflamator domină tabloul histopatologic (hiperemie, exsudat plasmatic și eritrocitar, infiltrate intra- și extraadventițiale, infiltrate ale pereților vasculari, proliferare glială localizată și difuză). Disproporția dintre intensitatea reacției encefalitice și discreția procesului de necroză parenchimatoasă este caracteristică pentru encefalita adevărată.

Infiltratele perivasculare se observă mai ales în jurul venelor mici și mijlocii și se compun mai ales din limfocite, cîteva histiocite și plasmocite.

Reacțiile gliale, adeseori importante, apar în jurul neuronilor alterați, împrejurul vaselor sau la nivelul zonelor de micronecroză, interesînd elementele constituente ale nevrogliei. Cel mai frecvent și imediat reacționează microglia, mai puțin oligodendroglia, iar tardiv, apar modificările astrogliei.

Necrobioza însoțește procesul inflamator, dar în unele varietăți de encefalită rămîne pe plan secundar. Se manifestă prin toate formele de regresiune neuronală (omogenizare celulară, dispariția hipocromului normal și transformarea celulelor Betz, retracție, cromatoliză, scleroză hipercromă, spongioză, rarefacție). *Neuronofagia* este prezentă în grade variate și în locuri diferite în diversele encefalite și ar fi în special opera microgliei.

Deoarece encefalite prin excelență autentice sînt cele virale, un alt element de mare importanță este constituit de *prezența incluziilor*. Unii autori reclamă prezența incluziilor ca argument necesar pentru diagnosticul anatomopatologic de encefalită virală. Dar nu toți autorii sînt

Scanned with OKEN Scanner

de aceeaşi părere. L. van Bogaert şi Raderwecker observă că incluziile sînt mai frecvent evidenţiate în zonele mai puţin afectate şi chiar în cele sănătoase. Deoarece cercetări recente de microscopie electronooptică au arătat că incluziile reprezintă locuri de formare şi de sinteză a virionului (141), apare logic ca acest proces să se producă mai frecvent în ţesuturile sănătoase sau mai puţin lezate, decît în cele puternic devastate.

Seitelberger (201) remarcă în tabloul histopatologic al encefalitelor pe lîngă distrucţie celulară, o importantă reacţie nevroglială, infiltrate inflamatorii şi proliferare perivasculară. Pentru encefalita virală, leziunile predomină totdeauna în substanţa cenuşie, realizîndu-se forma de polioencefalită sau panencefalită. În unele cazuri, poate avea loc o atrofie progresivă a parenchimului cerebral.

Un tablou histopatologic similar este menţionat şi de Johnson (131), în răspunsul inflamator la infecţia virală a sistemului nervos.

Între tehnicile noi, puse la punct în ultimii ani, Gruner şi Lavillaureix (109) citează: microscopia electronică, producerea controlată de virusuri în culturile celulare, metoda anticorpilor fluorescenţi.

Leziunile observate în *encefalitele virale experimentale* (204 bis) sînt împărţite în: primare (reacţii celulare legate de agresiunea virală şi de procesul de sinteză şi multiplicare a virusului) care afectează neuronii, mai rar glia, endoteliul sau meningele, şi secundare (reacţia ţesutului nervos, reacţia inflamatorie şi complicaţiile acestora), care interesează toate elementele nevraxului. Şi unele şi altele sînt rezultante directe ale infecţiei virale şi sînt superpozabile inflamaţiei şi necrobiozei din concepţia neuropatologică a lui L. van Bogaert şi Radermecker.

Gruner şi Lavillaureix consideră leziunile neuronale ca cele mai frecvente şi cele mai tipice. Ei menţionează precocitatea lor, ele precedînd apariţia semnelor clinice şi a reacţiilor inflamatorii (109).

Tehnica electronooptică a adus o serie de precizări în privinţa modificărilor nucleului şi citoplasmei. Iniţial, se evidenţiază densificarea şi concentrarea cromatinei, cu pierderea structurii fine reticulate şi formarea de granulaţii, aglomerate în grămezi dispuse preponderent de-a lungul membranei nucleare.

Leziunile nucleare evoluează variat conducînd la degenerescenţă granulară difuză, formare de placarde pseudocristaline sau picnoză; într-un stadiu mai avansat se produce dezintegrarea nucleului, cu formarea de corpi mielinici la limita dintre nucleu şi citoplasmă.

Leziunile nucleolului (hipertrofie, vacuolizare, fragmentarea nucleolemei, degenerescenţa granulară) sînt variabile; uneori, îşi păstrează multă vreme structura normală, alteori (encefalita de West-Nil) este afectat precoce.

Modificările de formă ale nucleului se produc rapid: retracţie nucleară, schimbări importante în spaţiul perinuclear (lărgirea neregulată a acestui spaţiu, în care se ramifică digitiform fine prelungiri nucleare şi ale ergastoplasmei perinucleare), diformaţii mai importante

Scanned with OKEN Scanner

(nucleu lobulat digitiform sau profund crestat). În procesul evolutiv, la un moment dat, se produce ruperea membranei nucleare, ceea ce antrenează moartea celulei.

Modificările citoplasmei (109) se diferenţiază în raport cu evoluţia procesului inflamator, cu gradul de severitate al acestuia, şi cu tipul agentului viral encefalitogen. Într-un prim stadiu, se observă variaţii importante în densitatea ribozomilor, care sînt foarte numeroşi în zona perinucleară; mai tîrziu numărul lor scade, în funcţie şi de dezvoltarea procesului de sinteză şi de multiplicare virală; acest fapt nu este constant, aglomerările sau grămezile virogene pot fi răspîndite, uneori, într-o citoplasmă nemodificată, normal granulată. La nivelul corpilor Nissl, alterările interesează ribosomii şi aparatul cavitar. Cisternele la început dilatate, neregulate, cu digitaţii citoplasmice intracavitare îşi pierd mai tîrziu aspectul lamelar, înlocuit printr-o imagine multivacuolară.

În leziunile grave (necroza acută), aspectul ergastoplasmic este înlocuit de grămezi granulare în plaje osmiofile (109). În procesul de tumefacţie lentă neuronală, se remarcă o rarefiere a granulaţiilor în citoplasma puţin cavitară (109). Aceste conglomerate osmiofile reprezintă grămezi virogene (asimilabile corpusculilor elementari, care s-au dovedit a fi locuri de formare a virionilor), dar mai pot fi citosomi, lisosomi, aglomerări lipopigmentare, elemente de origine mitocondrială (109). Ele nu par a fi specifice reacţiilor declanşate de o agresiune virală, ci se pot produce şi după injectarea de corpi străini, ceea ce demonstrează dificultatea de a diferenţia histopatologic o encefalită virală propriu-zisă şi o encefalopatie toxică sau de altă natură.

O particularitate inconstantă, dar foarte specifică a encefalitelor virale, ar fi formarea de numeroase vacuole mici intracitoplasmice, cu un diametru de 50—80 mμ, corelate mai degrabă procesului de virogeneză, decît unei modificări a aparatului Golgi (109).

Mitocondriile rămîn mult timp indemne şi numai cînd celula este grav afectată ele se aglomerează, se răresc şi uneori se tumefiază.

În encefalitele acute, *neurofilamentele* sînt puţin modificate; în celulele în cromatoliză ele formează uneori fascicule groase, dispuse în contact cu nucleul sau la marginea celulei.

Dendritele prezintă anomalii de acelaşi ordin ca şi perikarionul (109), dar mult mai puţin exprimate. *Axonii* nu arată decît în mod excepţional imagini de leziuni primare, deoarece degenerescenţa walleriană este consecutivă distrucţiei neuronale. Se observă acumulări mitocondriale focale care ar putea reprezenta stadiul iniţial al unei degenerescenţe walleriane şi prezenţa în axonul mielinizat de material citoplasmic bogat în granulaţii şi în organite şi care ar putea fi consecinţa degenerescenţei neuronale.

Integritatea sinapselor este păstrată chiar în contact cu neuroni profund alteraţi.

Scanned with OKEN Scanner

Fagocitarea neuronilor distruși se realizează prin înglobarea resturilor neuronale de către prelungirile macrofagelor sau prin alipirea unui macrofag la un neuron (109).

Modificările gliale oferă puține elemente de confirmare a etiologiei virale a categoriei principale de encefalite autentice. Chiar incluziile intranucleare oligogliale își pierd în bună măsură semnificația de agresiune virală, prin faptul că se întîlnesc adeseori în encefalite cu altă etiologie.

Leziunile primare ale gliei, traduse prin anomalii cromatiniene, ca și cele citoplasmice (creșterea ribozomilor, cavități ergastoplasmice, apariția lizozomilor) sînt rare în majoritatea encefalitelor. Cea mai mare parte a modificărilor observate par nespecifice. Demonstrative pentru prezența inflamației sînt: tumefacția și demielinizarea oligodendrogliei interfasciculare, tumefierea prin imbibiție a prelungirilor macrogliale, formarea de noi prelungiri gliale digitiforme. Imbibarea cu apă a nevrogliei, expresia edemului cerebral, este nespecifică, deoarece este la fel de intensă în vecinătatea unui vas inflamat, ca și a unuia dilatat, edemul cerebral într-o tumoare cerebrală fiind mult mai important decît cel inflamator. Imaginile anatomopatologice cele mai caracteristice pentru encefalitele virale apar la nivelul microgliei și prin dispoziția lor ar putea contribui la conferirea unei individualități histopatologice fiecărei encefalite (109). Ca fenomen inflamator ele se traduc prin: prezența de formațiuni neuronofagice nodulare sau rămuroase, proliferări difuze ale microgliei în bastonașe și transformare macrofagică.

În encefalitele virale experimentale, se constată modificări importante inflamatorii vasculare și perivasculare (109). Și acest gen de leziuni variază de la o encefalită la alta, ca și de la encefalita virală autentică la encefalopatie (vasodilatare precoce, invazie brutală de polinucleare, proliferarea manșoanelor de perivascularită). Reacțiile vasculare și perivasculare sînt considerate mai degrabă ca elemente de inflamație, decît ca rezultate ale unei afectări primare.

Leziunile vasculare, mai evidente în regiunea venulo-venoasă, decît la nivelul capilarelor sau arteriolelor, se traduc prin modificări endoteliale izolate sau asociate cu fenomene de perivascularită. Endoteliul se tumefiază, reducînd lumenul vaselor mici, numărul ribosomilor crește, cavitățile ergastoplasmice devin mai evidente, mitocondriile devin mai alungite și mai ramificate. La peretele endotelial, aderă leucocite, chiar macrofage, iar în citoplasma endotelială, se observă fagosomi sau corpi mielinici.

Leziunile primare, care constau în apariția nucleilor de tip „viral", dilatarea spațiilor perinucleare, vacuolizare și producere de aglomerări corpusculare, se observă într-o serie de encefalite, între care cea herpetică și cele provocate de arbovirusuri.

Reacțiile perivasculare se arată diferite de la o encefalită la alta. În encefalitele cu enterovirusuri, se observă mai ales polinucleare, dispuse între endoteliu și bazală, altele angajate în traversarea membranei bazale, iar unele vizibile în plin țesut nervos. O parte dintre

Scanned with OKEN Scanner

polinucleare se insinuează între celule, dilată spațiul intercelular și se transformă în macrofage (109). În encefalitele de alte etiologii, reacțiile perivasculare constau din proliferarea elementelor pericelulare, interstițiale, care se aglomerează în spațiul conjunctiv periarteriolar și în spațiile Virchow, sau sînt înglobate în membrana bazală, din care unele se eliberează. Asemănarea morfologică a acestui gen de reacții perivasculare cu elementele endoteliale și cele microgliale creează mari dificultăți de interpretare, mai ales în cazul transformării macrofagice.

Limfocitele au fost observate de asemenea în bazală și par să provină prin diferențiere din elementele pericelulare; din acestea par să provină și plasmocitele, observate sub membrana bazală, în spațiul conjunctiv; dar acestea nu par a deriva din limfocite (109).

Examenul reacțiilor perivasculare, poate furniza unele elemente de diferențiere între polio- și leucoencefalite. Astfel, existența neospațiilor conjunctive perivasculare sau a formațiilor digitiforme intergliale pledează pentru leucoencefalită.

Leziunile meningiene sub forma unei meningite difuze sau localizate au fost observate în encefalitele virale (109). Prin tehnici de histopatologie fină, s-au evidențiat proliferări ale elementelor în pia mater și transformarea multora din ele în macrofage, încărcate cu diferite produse necrotice, cu fagosomi și lizosomi giganți. Leziuni primare au fost notate și la acest nivel, în grade variate în diferite encefalite (mai frecvent în encefalita cu virus Coxsackie și în coriomeningită). Leziunile vasculare, de același tip, cu cele observate în creier, sînt uneori mai intense.

Ependimul a fost găsit indemn, alterările începînd împrejurul vaselor subependimare și în nevroglia vecină.

În concluzie, din datele histopatologice expuse se pot formula următoarele considerații:

Este foarte dificil, dacă nu imposibil de a diferenția, uneori, pe baza examenului anatomo- și histopatologic encefalita primară de cea secundară.

De asemenea, este adeseori foarte dificil de a distinge encefalitele propriu-zise de encefalopatii, numai pe baza examenului anatomopatologic.

Între diferite encefalite de etiologie virală există deosebiri, care pot fi evidențiate prin metode moderne de investigație histopatologică și care, în anumite limite, pot oferi criterii de orientare a diagnosticului etiologic.

Detaliile tabloului histopatologic pot, în anumite cazuri, să permită elaborarea unui diagnostic etiologic specific, pentru unele encefalite primitive virale.

Indicațiile examenelor histopatologice trebuie să fie corelate cu contextul simptomatologic și cu etapele evoluției clinice. „În fața

Scanned with OKEN Scanner

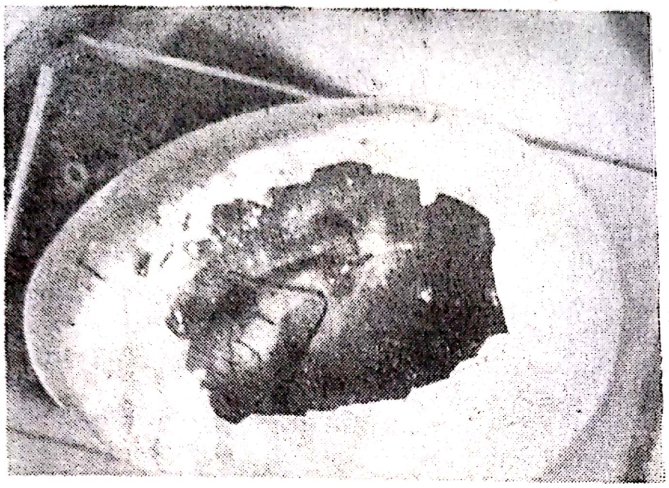


Fig. 39. — Membrana corioalantoidiană la un embrion de găină în vîrstă de 9 zile inoculată cu virusul *Herpes simplex*, după o incubație de 72 de ore la 37°. Se observă apariția de vezicule mici, albe, cu capacitatea accentuată.

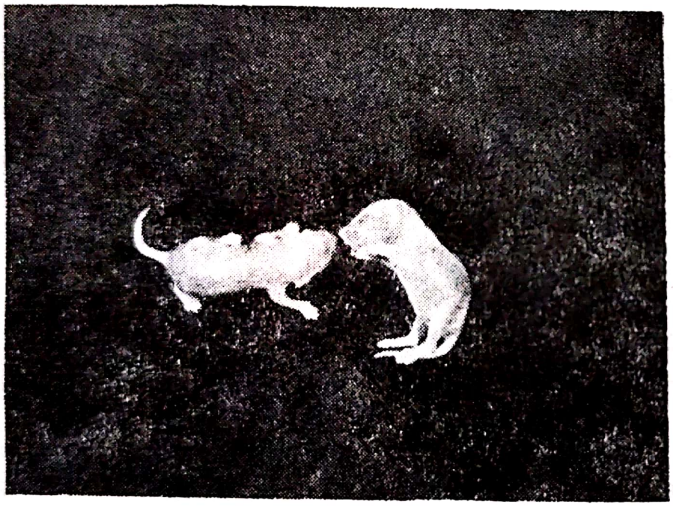


Fig. 40. — Șoarece sugar inoculat intracerebral cu virus *Herpes simplex*. *La dreapta* — șoarecele inoculat este paralizat și într-o stare de prostrație; *la stînga* — șoarece neinoculat.

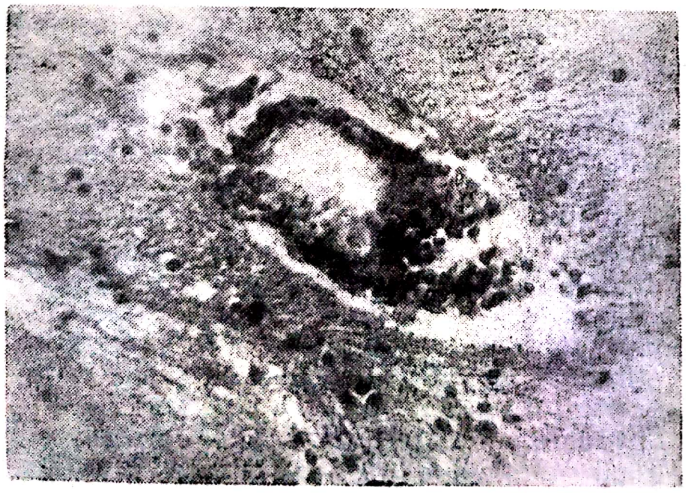


Fig. 41. Neuroinfecție cu virus ECHO 7. Bulb: infiltrat inflamativ limfocitar; edem al spațiilor Virchow-Robin.

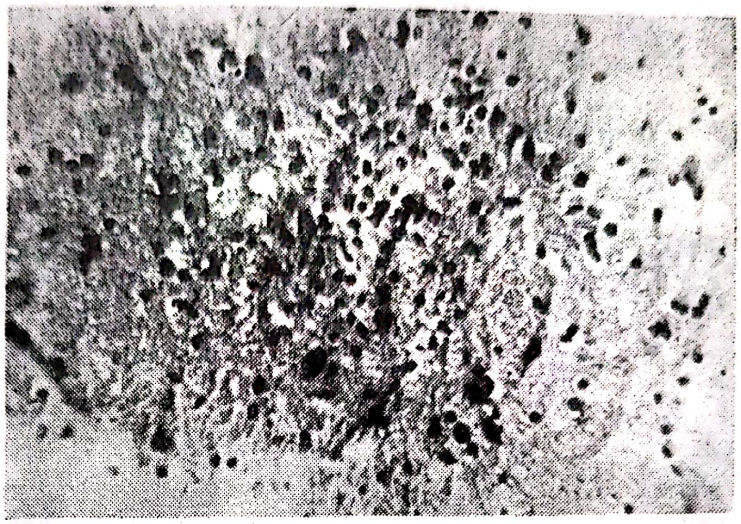


Fig. 42. — *Neuroinfecție cu virus ECHO 19.* Măduva cervicală: proliferare glială cu tendința la formarea de noduli inflamatori.

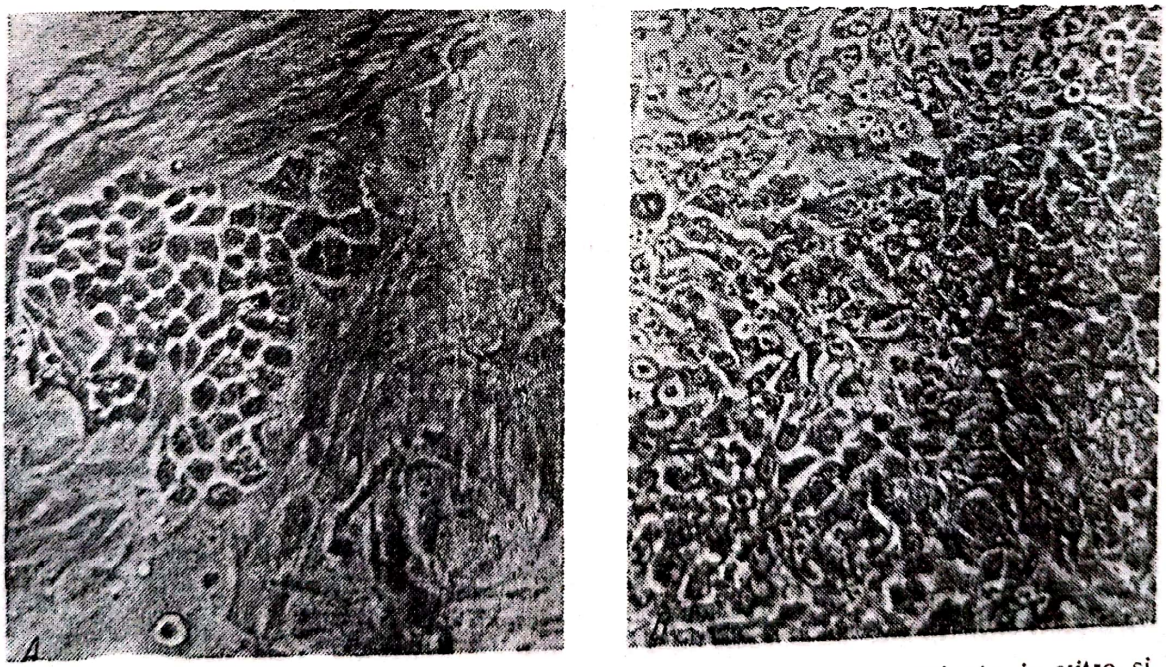


Fig. 43. — Transformarea spontană a celulelor cerebrale umane cultivate *in vitro* și particulele virale asociate. Cultură de celule din creier, arătînd focare de celule cu morfologia alterată *(a)* și celule din creier transformate la subcultura a X-a (×130). (din *J. Hooks* și colab. — *Science*, vol. 176, p. 1 421—1 422, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

aspectelor terminale foarte complexe, clinicianul care a trăit evoluția bolii este mai puțin tulburat decît patologistul, căruia i-au fost trimise piesele sub etichetă" (32).

Nu orice proces inflamator cerebral este sinonim cu encefalita în general și cu atît mai puțin cu cea autentică, primitivă virală. Retragerea concentrică către miezul conceptului de encefalită impune în

Fig. 44. — Transformarea spontană a celulelor cerebrale umane cultivate *in vitro* și particulele virale asociate. Fotografie la microscopul electronooptic, arătînd celulele transformate cu trei forme de particule virale: *a* — intracitoplasmatice; *b* — de înmugurire; *c* — extracelulare (×42 000) (din *J. Hooks* și colab. — *Science*, vol. 176, p. 1 421—1 422, 1972.

continuare o serie de limitări, sintetizate aparent variat, dar în mod simțitor similar de diverși autori. Din cadrul acestora, sînt unanim și indiscutabil excluse reacțiile inflamatorii care însoțesc procesele vasculare cerebrale, ca și cele tumorale și traumatice (52). De asemenea, sînt eliminate inflamațiile asociate leziunilor encefalitice cauzate de piogeni, așa-numita encefalită peri- sau presupurativă a abcesului cerebral. În aceeași situație, se află procesele inflamatorii provocate de bacilul tuberculos sau de diversele parazitoze localizate intracerebral, ca de exemplu meningoencefalitele amibiene primare. P. Castaigne elimină din acest cadru și reacțiile inflamatorii encefalitice din rickettsioze, paralizia generală sifilitică, boala somnului, ca și domeniul unor boli, în care inflamația este un fenomen secundar demielinizării avînd ca prototip scleroza în plăci. Prin aceste eliminări succesive propuse de P. Castaigne, rămîn în cadrul encefalitelor propriu-zise numai afectările virale ale sistemului nervos central și în primul rînd cele în care virusurile lezează electiv celulele cerebrale, recte encefalitele virale primare.

Gautier J. C. (100) are o concepție similară, situînd îmbolnăvirile virale în grupa inflamațiilor nesupurate ale creierului.

Domeniul encefalitelor propriu-zise se restrînge insistent la grupul encefalitelor virale, în primul rînd, primitive.

Scanned with OKEN Scanner

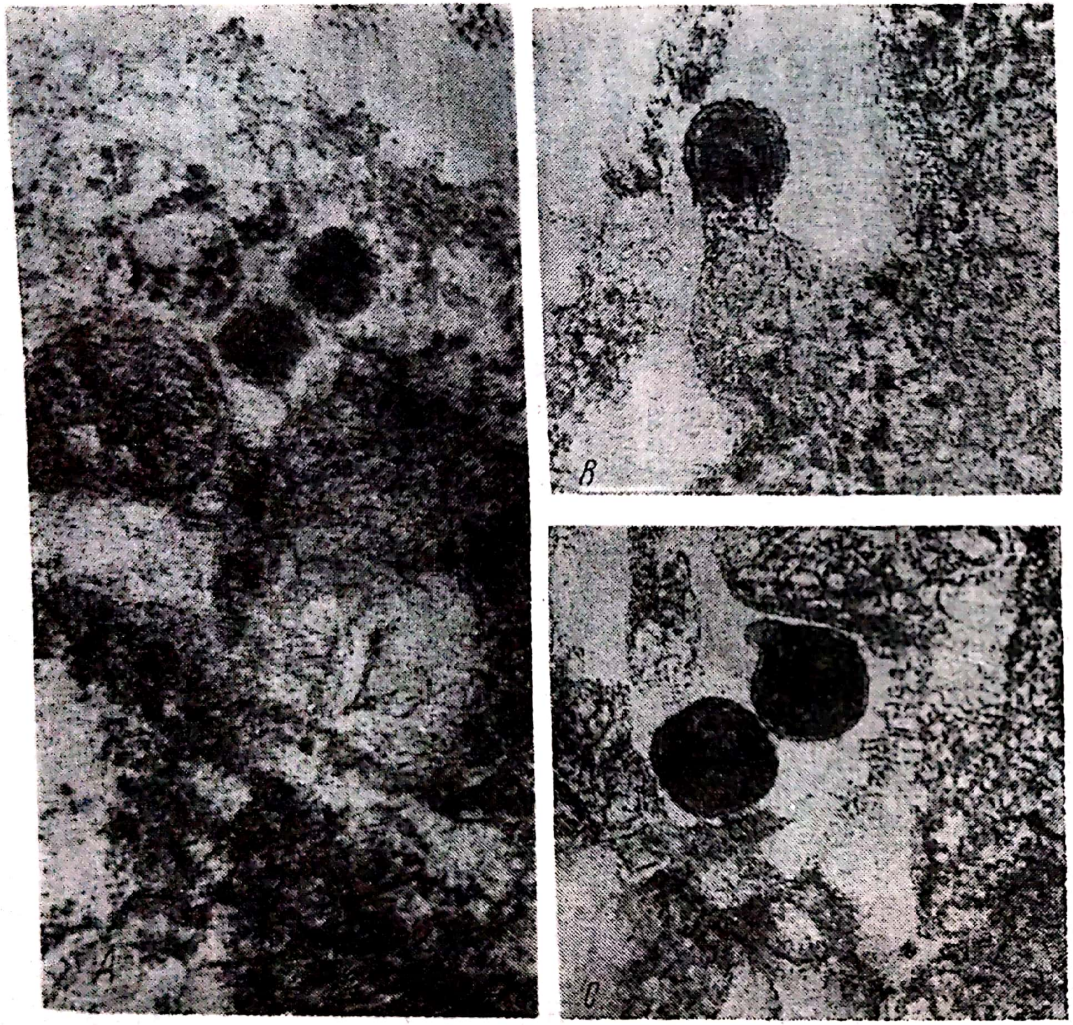


Fig. 45. — Transformarea spontană a celulelor cerebrale umane cultivate *in vitro* și particulele virale asociate. Fotografie la microscopul electronoptic, arătînd trei forme de particule virale în celulele din creier transformate: *a* — forme intracelulare (×118 000); *b* — forme de înmugurire (×115 000); *c* — forme extracelulare (×115 000).
(din *J. Hooks* și colab. — *Science*, vol. 176, 1972).

Mollaret și Schneider (168) fac, de asemenea, o tentativă de clasificare provizorie și personală a encefalitelor umane. Ei exclud neurointoxicațiile de origine microbiană, în care leziunea encefalică rezultă din fixarea pe neuroni a unei toxine microbiene (botulism, difterie etc.). În continuare, acești autori elimină din cadrul encefalitelor procesele patologice cerebrale care pot evolua spre supurație (abcese, gome). Cel mai important grup include ancefalitele nesupurate, care pot fi uneori encefalomielite și, cel mai adesea, meningoencefalite. Aici se distinge, alături de encefalitele secundare propriu-zise și encefalitele parainfecțioase, subgrupul constituit de encefalitele primitive sau propriu-zise care reprezintă adevăratul domeniu al virozelor neurotrope (168).

Pa baza unor atare scheme defrișante, o lungă serie de cercetători ajung să descopere punctul nodal, expresia veridică, centrală, de cea mai elevată importanță și autenticitate în problematica encefalitelor umane, în prezența acestui nucleu reprezentat de encefalitele acute primitive virale (10, 30, 34, 52, 67, 79, 100, 168, 219).

Scanned with OKEN Scanner

Spre o definiție a encefalitei autentice

În elaborarea unei definiții cît mai strict la obiect, trebuie respectate — nu fără discernămînt — delimitările și eliminările consemnate, evitîndu-se mai ales sensul larg acordat termenului de encefalită. Astfel, definirea encefalitelor ca inflamații nesupurate ale creierului (67) se poate considera mult prea cuprinzătoare, în lumina cunoștințelor actuale. Cu atît mai mult cele care definesc encefalita — pur și simplu — ca inflamație parțială sau integrală a creierului. Unele definiții au meritul că includ în formulare parametrul referitor la etiologie, ceea ce le apropie mult de exigențele actuale. Într-una de acest fel, encefalitele sînt definite ca boli infecțioase de obicei acute și epidemice, determinate de agenți patogeni diverși (virusuri, rickettsii, bacterii, spirochete, protozoare, metazoare, fungi), caracterizate anatomic prin localizarea procesului infecțios la encefal, iar clinic prin febră, prezența unui sindrom encefalitic cu simptomatologie variată și evoluție în general severă (8). O altă definiție asemănătoare corelează etiologia (numeroși și variați agenți infecțioși și toxinele lor) cu expresia clinică: simptomatologie polimorfă în funcție de leziunile produse (186).

Dar perimetrul etiologic circumscris în aceste definiții este mult prea extins, obligînd la precizări complimentare, deoarece adevărații agenți etiologici ai encefalitelor indiscutabile și autentice, recunoscuți de imensa majoritate a autorilor, sînt doar virusurile. De altfel, și acest gen de definiții acordă virusurilor primul loc în seria de agenți patogeni incriminați. Primordialitatea etiologiei virale este exprimată clar și fără echivoc de L. Rimbaud: „encefalitele determinate de virusuri constituie tipul cel mai pur al stărilor infecțioase encefalice".

Se semnalează alte definiții restrictive, evident incomplete și parțiale, unele centrîndu-se numai pe aspectul clinic („encefalitele sînt boli frecvente care apar la orice vîrstă, simptomatologia lor este foarte variată, de la aspectul banal de stare gripală pînă la coma cu debut brutal; evoluția se desfășoară acut, subacut, sau cronic, în raport cu dezvoltarea leziunilor și cu etiologia") (215).

Dacă am încerca la rîndul nostru ca pe baza materialelor acumulate să elaborăm o definiție a encefalitelor autentice — mai mult sau mai puțin apropiată unora din cele enunțate deja, dar cel puțin subiectiv mai adecvată — am formula-o astfel: encefalitele reprezintă inflamații acute nesupurate ale encefalului, produse de agenți etiologici multipli, în primul rînd de virusuri, și manifestate clinic prin tulburări topice și difuze de intensitate variabilă ale funcțiilor cerebrale normale.

Tentativele în direcția unei formulări definitorii corecte s-au soldat — mai ales în epoca premergătoare marilor progrese realizate în domeniul virusologiei — cel mai adesea nu cu o construcție complexă și perfectă, ci mai degrabă cu una de valabilitate relativă și perfecti-

Scanned with OKEN Scanner

bilă. Chiar dacă definiţiile acordate encefalitelor autentice pot fi considerate în majoritate numai parţial sau relativ adecvate, ele constituie puncte de concentrare şi de cristalizare ale cunoştinţelor la un moment dat, deosebit de necesare în circumscrierea fenomenului, utile în abordarea şi înţelegerea acestui complicat complex al patologiei umane care este encefalita.

Precizări finale

Problematica vie a encefalitelor obişnuieşte pe cel ce se angajează s-o studieze, cu desele opriri în faţa semnelor de întrebare, cu permanentele discuţii elucidatoare, cu adoptările de variate şi flexibile poziţii, cu clarificările relativ valabile, într-un cuvînt, cu mobilitatea caracteristică procesului de aprofundare a cunoaşterii acestor afecţiuni. Diversitatea şi mobilitatea poziţiilor diferiţilor cercetători este mai evidentă ca oriunde în acest domeniu al patologiei umane. În continuare, vom analiza cîteva precizări, în funcţie de localizarea şi de întinderea procesului inflamator la nivelul sistemului nervos.

În cazurile în care la procesul patologic cerebral se asociază un proces infecţios medular (79), diagnosticul corect este de *encefalomielită*. Cînd procesul infecţios cuprinde întregul ax cerebrospinal, denumirea este de *nevraxită*. Nevraxita, ca entitate nosologică, este distinctă faţă de encefalită şi nu identică sau în total superpozabilă acesteia, cele două noţiuni neputîndu-se substitui una prin cealaltă, cum pare a sugera utilizarea acestor doi termeni de către unii autori. Ca atare, fiecare noţiune îşi păstrează individualitatea ei, encefalita semnificînd inflamaţia encefalului, iar nevraxita a întregului ax cerebrospinal. Mai puţin tranşante sînt raporturile între encefalomielită şi nevraxită; între aceste două noţiuni sinonimia apare în bună măsură îndreptăţită, deşi este dificil de a admite identitatea între oricare encefalomielită şi nevraxită, de multe ori procesul inflamator medular neafectînd în întregime axul spinal, ci numai o regiune delimitată.

În funcţie de localizarea selectivă a leziunilor inflamatorii, se poate vorbi de *polionevraxită*, cînd predomină interesarea substanţei cenuşii (encefalomielita din boala Heine-Medin, encefalomielita rabică, encefalita von Economo), sau de *leuconevraxită*, cînd afectarea substanţei albe este preponderentă. Lezarea ambelor substanţe realizează tipul de *pannevraxită* (termen utilizat extrem de rar) pe care l-am putea denumi aşa, prin sinonimie cu tipul de *panencefalită*, evidenţiat de Pette şi Kroll.

Dacă inflamaţia depăşeşte nevraxul şi se extinde şi la segmentul periferic al sistemului nervos, se realizează o *encefalomieloradiculoganglionevrită*, cu tablou clinic de mare şi extinsă complexitate. În asemenea situaţii, formularea diagnosticului simplu de encefalită nu

Scanned with OKEN Scanner

pare — pentru mulţi autori — total incorectă, întrucît ţinteşte localizarea principală şi cea mai importantă a leziunii, atît din punct de vedere al ierarhiei organelor afectate, cît şi al frecventei dominări a tabloului clinic.

Termenul de *encefalită de trunchi cerebral,* cu specificarea predominanţei topice a leziunii (mezencefalopontină, bulbopontină, bulbară), este mai potrivit decît împărţirea mai veche în polioencefalită superioară (cu afectare de mezencefal şi punte) şi inferioară (leziunea localizată exclusiv sau preponderent în bulb sau punte şi bulb). Cînd interesarea bulbară este pe prim plan se utilizează şi termenul de *bulbită,* un alt element hibrid în mulţimea denumirilor parcelare a proceselor patologice, care au loc de fapt în complexul structural morfofuncţional al encefalului şi, în consecinţă, este subscris termenului generic de encefalită sau, în cazul acestuia, de encefalită de trunchi cerebral.

În acelaşi cadru subdivizionar, se vorbeşte şi de *rombencefalită,* în cazurile în care există o prindere a trunchiului cerebral şi a cerebelului, rombencefalul cuprinzînd formaţiile encefalice din fosa cerebrală posterioară.

State Drăgănescu (79) consideră interesant de menţionat alţi doi termeni. Unul, mai rar utilizat, este acela de *polioencefalită parcelară,* prin care se desemna localizarea cu predominanţă mezencefalică, fără atingere cerebeloasă. Altul, mai interesant de remarcat, este cel de *polioencefalită cu predominanţă telencefalică,* întîlnită mai rar în neuroinfecţiile virale. În encefalita japoneză B şi în encefalomielitele americane, s-au semnalat aceste două tipuri de polioencefalită cu predominanţă telencefalică sau parcelară cu predominanţă mezencefalică (79).

Toţi termenii de mai sus denumesc, în ultimă instanţă, encefalite; eticheta aceasta, chiar dacă uneori aparent largă, nu le cade niciodată ca o haină străină.

Clasificări ale „encefalitelor" în ansamblu

Încercările de clasificare ale encefalitelor au urmat acelaşi drum, ca şi eforturile de încadrare nozologică. Şi aici, în cazul tentativelor actuale de clasificare şi de sistematizare, speranţele nu sînt traductibile integral şi realitatea conferă încă culoar deschis discuţiilor, clarificărilor şi schemelor îmbunătăţite.

I. **Clasificarea lui P. Delmas-Marselet** (67). Această clasificare are merite incontestabile prin construcţia sistemelor de atribute caracterizante şi diferenţiatoare, prin urmărirea perseverentă şi sublinierea primordialităţii criteriului etiologic, prin acordarea primului loc encefalitelor virale, ca şi prin împărţirea lor în primitive şi secundare.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Encefalite virale primitive indiscutabile.* Acestea constituie de departe categoria cea mai importantă și cea mai proprie entității nozologice de encefalită.

2. *Encefalite virale secundare.* Acestea sînt diferențiate de precedentele prin neurotropismul mai scăzut al agenților cauzali virali, ele fiind de fapt o complicație neobligatorie a unei boli virale generale. Sînt caracterizate prin patru criterii: etiologic, anatomopatologic, clinic și imunologic (mai nesigur).

Criteriul etiologic este reprezentat de acțiunea directă și nealergică a trei „tipuri" de virus: mixovirusurile oreionului și gripei, virusurile cariotrope ale herpesului și zonei, virusurile „limfotrope ale hepatitei epidemice", coriomeningitei, mononucleozei infecțioase, bolii Behçet.

Anatomopatologic, encefalitele secundare sînt caracterizate prin frecvența incluziilor și a necrozelor, care le diferențiază net de reacțiile tisulare alergice.

Criteriul clinic, mai puțin fix, este prezentat astfel: în oreion domină meningita limfocitară, cu un grad slab de encefalită; în gripă — leucoencefalita acută hemoragică; în primoinfecția herpetică — encefalita necrozată gravă; în herpes zoster — confuzie mintală și semne meningiene cu totul benigne; în hepatita epidemică — semne meningiene, encefalitice, medulare și chiar periferice; în mononucleoza infecțioasă și în coriomeningita Armstrong — meningita în boala Behçet — uveonevraxita.

Această grupă se apropie de categoria encefalitelor „parainfecțioase", din sistematica altor autori.

3. *Encefalite microbiene și parazitare.* La fel ca și grupa precedentă, sînt caracterizate prin patru criterii.

Etiologic, acestea sînt determinate de un agent microbian sau de un parazit (de ex., encefalita din cursul următoarelor boli: bruceloză, febră tifoidă și alte salmoneloze sistemice, listerioză, toxoplasmoză, tripanosomiază, rickettsioze, micoze).

Anatomopatologic, sînt caracterizate prin: reacții granulomatoase și exsudative la nivelul meningelor și în parenchimul cerebral (în toxoplasmoză există focare necrotice, calcificate).

Clinic, se constată de la simpla prezență a semnelor meningiene, la simptomatologie corticală focalizată. Ultimul criteriu care le caracterizează constă din: reacții serice specifice; inoculabilitate și reproducere experimentală a bolii pornind de la unele produse patologice umane. Există unele rezerve în ceea ce privește desemnarea ca encefalite a unora dintre acestea.

4. *Encefalite toxice nealergice.* Acestea sînt caracterizate prin trei criterii. Etiologic, sînt determinate de toxinele microbiene. Clinic, se exprimă printr-o simptomatologie difuză, cu o notă diencefalică.

Scanned with OKEN Scanner

De fapt, chiar autorul acestei clasificări a afirmat că acestea sînt encefalopatii, deoarece leziunile nu sînt produse prin acţiunea *in situ* a unui agent patogen, ci prin toxinele acestuia eliberate prin liză microbiană, fapt care se petrece în afara sistemului nervos. Termenul „toxinice" ni se pare mai congruent decît „toxice", deoarece sînt incriminate toxinele unor agenţi patogeni şi nu anumite substanţe toxice. Puterea patogenică a acestor toxine nu este de natură alergică, iar anatomopatologic toxinele determină iniţial leziuni grave ale sistemului nervos prin acţiunea chimică, anoxică, dismetabolică sau vasomotorie (sau poate prin insumarea parţială sau totală a acestora, am adăuga noi). Aspectul şi stadiul inflamator sînt considerate ca reprezentînd reacţii de eliminare a elementelor lezate.

În seria encefalitelor toxice nealergice P. Delmas-Marselet se opreşte numai asupra afectărilor cerebrale din următoarele boli: tusea convulsivă, febra tifoidă, infecţiile intestinale colibacilare, infecţiile intestinale cu salmonele şi shigele. Desigur, s-ar putea exprima unele rezerve în privinţa limitării etiologiei doar la seria de germeni menţionată, ca şi în privinţa excluderii contribuţiei factorului alergic, cel puţin în patogenia complexă a encefalitei pertussis, precum şi în privinţa tendinţei de separare exagerată tranşantă a elementului alergic de agentul patogen şi de toxine, cu care se asociază frecvent.

5. *Encefalite alergice din bolile eruptive* (encefalite perivenoase). Acestea sînt caracterizate prin patru sau cinci criterii.

Etiologic, ele apar în cursul uneia din următoarele boli eruptive: vaccina, rujeola, varicela, variola, rubeola, scarlatina. Criteriul cronologic este particular acestui grup, deoarece apar la un anumit interval de timp, pe care P. Delmas-Marselet îl marchează la 3—7 zile după debutul erupţiei, în cazul bolilor eruptive, sau după apariţia reacţiei vaccinale locale, în cursul vaccinării antivariolice.

Deoarece atributul „alergic" caracterizează aici un anumit gen de encefalită, considerăm necesar de a discuta puţin acest mecanism patogenic după Cajal (48). Procesul alergizant se desfăşoară în următoarele trepte: „invazia timpurie" a virusurilor în creier alterează ţesutul cerebral, prin lezare directă şi prin combinare cu structurile histologice, transformîndu-l într-un antigen *non-self* pentru sistemul imunocompetent al gazdei. Faţă de antigenul cerebral modificat în „străin", organismul elaborează anticorpi, care difuzează în sistemul nervos central şi alterează, la rîndul lor, celulele cerebrale modificate antigenic. Se dezvoltă astfel un proces autoimun, autoîntreţinut. Argumentele pentru această ipoteză autoimună se sprijină şi pe analogia cu sistemele experimentale de producere a encefalitelor alergice la animale.

Anatomopatologic, în encefalitele alergice se constată focare de encefalită perivenoasă în jurul venelor de calibru mic şi mijlociu; în spaţiul lor adventiţial se produc mici infiltraţii de limfocite şi plasmocite. Marginal, se remarcă un inel de demielinizare, cu limite imprecise, infiltrat cu celule mici, microgliale. Demielinizarea (argument pentru natura imunopatică) este un element esenţial în encefalita ru-

Scanned with OKEN Scanner

jeolică, una din cele mai expresive encefalite alergice posteruptive. Insulele lezionale interesează predominant substanţa albă cerebrală, celulele nervoase înglobate fiind parţial sau deloc alterate. Într-un stadiu mai avansat, focarele de leucoencefalită perivenoasă se întind şi fuzionează în plaje neregulate; celulele microgliale sînt înlocuite de formaţiuni granulare, încărcate cu produse ale dezintegrării neuronale, în special grăsimi; ulterior, începe activitatea cicatriceală cu proliferare astrocitofibrilară.

Clinic, aceste encefalite se deosebesc de celelalte clase de encefalite prin identitatea simptomatologiei, indiferent de etiologie. Identificarea bolii eruptive, care a precedat encefalita, uşurează mult diagnosticul etiologic. Un criteriu denumit „analogic", arătînd posibilitatea de a realiza experimental pe animale encefalite perivenoase printr-un mecanism pur alergic, caracterizează acest grup de encefalite. Acest criteriu devine foarte valoros după autorul acestei clasificări, mai ales prin faptul că virusul bolii eruptive nu se poate pune în evidenţă în centrii nervoşi. Ne simţim obligaţi să punem sub semnul îndoielii o asemenea afirmaţie clasică. Aşa cum se va vedea cu ocazia prezentării encefalitei de incubaţie-invazie, detectarea în creier de virusuri ale bolilor eruptive (în primul rînd rujeola) nu mai constituie actualmente o excepţie. În susţinerea acestei separaţii tranşante între acţiunea directă a agentului patogen şi a toxinelor lui, pe de o parte, şi mecanismul patogenic alergic, pe de altă parte, se citează experimentul în care inocularea intracerebrală a vaccinei, considerată ca generînd cel mai tipic exemplu de encefalită alergică demielinizantă postinfecţioasă, determină formarea unei pustule supurate, urmată de moarte rapidă prin generalizarea infecţiei şi nu provoacă encefalită perivenoasă. Cunoştinţe recente asupra posibilităţilor ca virusul să existe şi să persiste în celule nu numai ca virion, ci şi ca fracţiune de acid nucleic infectant (artrovirus) sau ca infravirus, moleculă de acid nucleic viral inert, care poate deveni activ (171), ambele forme greu de pus în evidenţă, face dificilă negarea cu certitudine a prezenţei unui virtual incriminat la locul crimei, mai ales ca primum movens al mecanismului patogenic şi chiar ca participant, cel puţin la unele etape evolutive, aspect evidenţiat şi de cercetările asupra virusurilor lente sau temperate. Alte fapte de observaţie, de exemplu punerea în evidenţă a unui virus asemănător grupului polyoma în creierul a 3 bolnave cu leucoencefalită multifocală progresivă, afecţiune demielinizantă demonstrează că demielinizarea nu este totdeauna expresia anatomopatologică certă a unui mecanism alergic. În plus, datele actuale asupra rolului posibil al virusului rujeolic (sau al unui mixovirus, înrudit strict cu acesta) în etiopatogenia panencefalitelor sclerozante subacute, ca şi aprofundarea modalităţilor de exprimare a complexului relaţional virus-celulă va obliga probabil la modificarea unor atitudini rigide, strict delimitante, din cele expuse mai sus.

6. *Encefalitele cu calificare sau caracterizare incertă.* Aceste encefalite sînt caracterizate numai prin două criterii: anatomic şi clinic.

Scanned with OKEN Scanner

Imposibilitatea izolării virusului, ca şi a reproducerii experimentale a bolii „ne obligă să ne mulţumim adeseori cu caracterul epidemic pentru a deduce natura infecţioasă a procesului" (67). În această grupă, P. Delmas-Marselet uneşte encefalita epidemică sau boala lui Economo-Cruchet, leucoencefalita sclerozantă subacută van Bogaert, encefalita cu incluzii Dawson şi encefalita Pette-Doring. Trebuie menţionate o serie de rezerve şi obiecţii, mai ales în ceea ce priveşte problema etiologiei ultimelor trei boli care sînt produse aproape cu siguranţă de virusuri asemănătoare virusului rujeolic, ceea ce zdruncină în bună măsură enunţarea de caracterizare incertă, inclusă în subtitlu.

II. **Clasificarea lui Mollaret şi Schneider** (108). Această schemă de clasificare are meritul că defrişează şi luminează mai adînc drumul spre dihotomizarea princeps, de departe cea mai importantă, dacă nu şi singura valabilă, din punct de vedere patogenic, adică acea care recunoaşte de primo, encefalita primitivă şi cea secundară.

1. *Encefalite secundare propriu-zise.* Aceste encefalite nu reprezintă „nici o boală în sine, nici chiar una din formele localizate ale unei boli, ci o complicaţie inconstantă, excepţională chiar, a unei boli perfect autohtone prin ea însăşi". Calea principală de realizare a procesului encefalitic este vasculară, mai puţin prin embolii şi mai mult prin vascularită şi endotelită. În această grupă, sînt incluse ca determinante etiopatogenice „toate domeniile microbiologiei":

— *bacterioze* (de la bruceloză la boala Osler);

— *spirochetoze* (borrelioze, în special cea cu Borrellia duttoni);

— *parazitoze* (toxoplasmoză, malaria pernicioasă, tripanozomiază africană);

— *rickettsioze* (realizează o „panendotelită encefalică");

— *bolile virale* (de la oreion la febră galbenă).

O atare comprehensiune a domeniului encefalitelor secundare apare deosebit de congruentă, excepţional de rarele cazuri de acţiune directă, imediată şi de sine stătătoare, a unora dintre agenţii incriminaţi — unele virusuri în principal — neputînd-o afecta în mai mare măsură decît o fac în general excepţiile acceptabile de la marile legi statistice biologice.

Revelatorie, ca interes şi grad de soluţionare adecvată a unei cunoscute problematici, mi se pare situarea particulară — la frontiera dintre secundare şi parainfecţioase şi dintre acestea şi primare — a enterovirozelor în cazurile excepţionale în care virusurile poliomielitice, ECHO şi Coxsackie realizează un tablou pur encefalitic (168). Graniţa ar trebui înţeleasă în raport cu domeniul encefalitelor primitive propriu-zise, pe de o parte, şi cu cele parainfecţioase, pe de altă parte. După opinia noastră, categoria acestora din urmă implică trei posibilităţi de încadrare nozologică: una comună, nediferenţiată de encefalita asociată unei infecţii, alte două de desrămare a acesteia, fie în encefalita primară, fie în cea secundară. De altfel, considerăm că această categorie de „parainfecţioasă" pendulează cel mai adesea

Scanned with OKEN Scanner

între cei doi poli, primar-secundar, ceea ce reiese și din caracterizarea autorilor mai sus citați.

2. *Encefalitele parainfecțioase.* Acest subgrup considerat în „poziție veritabil intermediară" între encefalitele secundare și cele primitive, cuprinde encefalitele susceptibile de a complica febrele eruptive comune (vaccina, rujeola, rubeola, varicela) și corespunde encefalitelor perivenoase din clasificarea anterioară. Pe de o parte, ele sînt considerate de către unii autori indiscutabil secundare, în raport cu boala cauzală autonomă; pe de altă parte, deși posedă o cauzalitate diversă „ele par să revendice o unicitate reală", susținută de „electivitatea momentului lor de apariție, dar mai ales de electivitatea histopatologică de tipul leucoencefalitei, care sugerează în determinarea procesului lezional responsabilitatea intermediară a căii vasculare" (168).

Un alt aspect caracterizant pentru encefalitele din acest subgrup, se grefează în jurul rolului virusului specific, responsabil de boala cauzată. Pentru a nu stînjeni evidența cu care transpare echivocul în această problemă de importanță capitală, citățm întocmai aprecierile autorilor: „acest rol trebuie să pară fie neexclusiv, fie nu unic infecțios, putînd să acționeze în particular prin subterfugiul reacțiilor alergice" (168).

Dacă pentru unii autori această situație generează preferința pentru desemnarea acestor encefalite cu termenul de parainfecțioase, pentru alții ea demonstrează precaritatea susținerii ca individualitate suficient caracterizată a acestui subgrup, care mai degrabă se desface între cele două subgrupe principale și cu maximum de probabilitate singurele realmente existente ale encefalitelor (primare și secundare).

3. *Encefalite primitive sau propriu-zise.* Aceste encefalite reprezintă subgrupul „capital" al encefalitelor nesupurate. Și în opinia acestor autori encefalita primitivă posedă o serie de caractere generale definitorii.

III. **Alte clasificări** utilizează criterii complexe și variate (etiologic, epidemiologic, clinic, anatomopatologic, biologic, cronologic, după modul de apariție și mecanismul patogenic), consemnînd alături de encefalitele virale, pe cele de etiologie bacteriană sau produse de alte microorganisme, lîngă encefalitele epidemice pe cele sporadice, lîngă panencefalite poliencefalite și leucoencefalite, alături de encefalitele cu evoluție acută pe cele subacute și cronice, iar în opoziție cu encefalitele primitive, pe cele secundare.

În unele sistematizări (6, 26, 215, 229), encefalitele secundare, în primul rînd virale, se subîmpart după mecanismul patogenic în două microgrupe: a) encefalite care apar „ocazional" în cursul unei viroze generale, prin localizarea facultativă a virusurilor la nivelul encefalului, și b) encefalite care apar în perioada de declin a febrelor eruptive sau după diverse vaccinări (în special antivariolică și antirabică), care recunosc ca inductor patogenic esențial, dacă nu singular, un mecanism alergic, motiv pentru care sînt denumite și encefalomielite alergice (demielinizante acute) postinfecțioase sau postvaccinale. Așa cum subgrupul encefalitelor parainfecțioase se poate destrăma dirijîndu-se că-

Scanned with OKEN Scanner

tre unul din cei doi poli ai dihotomiei principale, la fel s-ar putea considera artificioasă constituirea subgrupului corespondent de „encefalite apărute ocazional", care pot fi în fapt fie primitive (ne putem gîndi, în primul rînd la așa numita encefalită de incubație-invazie) fie secundare, în raport cu momentul apariției și cu mecanismul patogenic de producere.

*

În încheiere la acest capitol al clasificărilor, deosebit de concludente, congruente și încărcate de semnificații apar enunțurile competent elaborate de State Drăgănescu (79), care fixează cîteva adevăruri de elevată importanță, subliniind în esență două serii de fapte: primordialitatea pînă la exclusivitate a etiologiei virale în inducerea „adevăratelor" procese encefalitice sau encefalomielitice și impunerea ca împărțire princeps, și în același timp necesară, a encefalitelor virale în două mari grupe: encefalite primare sau primitive și encefalite secundare. Atributele primar și primitiv păstrează în acest domeniu un sens comun și pot fi înlocuite unul prin altul, deși ar putea exista un grad fin de diferențiere între ele, primitiv raportîndu-se mai strîns la etiologia virală, iar primar la patogenie.

Encefalite acute primitive virale

Encefalitele acute primitive virale reprezintă grupul cel mai important al encefalitelor acute umane. De mare actualitate și în plină dinamică de clasificare, acest grup deține primul loc în patologia infecțioasă acută a encefalului și include, în același timp, potențiale variate de evoluție ulterioară subacută și cronică, ceea ce extinde și diversifică aria de certitudine și preocupare. Gravitînd, pe cît posibil, în jurul situațiilor practice în care se află medicul clinician, ne-am propus să încercăm să detașăm din locul comun al simptomatologiei generale a encefalitelor primitive virale, acele elemente care ar putea orienta către un diagnostic etiologic.

Caractere generale

Caracterele generale ale acestor encefalite variază în raport cu gradul de cuprindere și cu punctul de vedere al diverșilor autori. Aceste caractere nu pot fi categorice și complete, deoarece stabilirea lor necesită investigații laborioase pe planuri multiple (epidemiologic, clinic, paraclinic, histopatologic, virusologic, serologic), în același timp fiind susceptibile de perfecționare în timp.

După Mollaret și Schneider (168), caracterele generale ale unei encefalite primitive virale sînt următoarele:

— *clinic:* boală independentă, de sine stătătoare și nu complicație a unei alte boli autonome;

Scanned with OKEN Scanner

— *epidemiologic:* includere în ciclul unei zoonoze sau antropozoonoze (acest caracter corespunde encefalitelor cu arbovirusuri);

— *etiologic:* provocată de virusuri neurotrope sau cu potențial neurotrop;

— *histologic:* caractere de polioencefalită pură sau mixtă (polioleucoencefalită), atingerea neuronală fiind consecința neurotropismului electiv al virusului.

După P. Delmas-Marselet (67), encefalitele virale primitive indiscutabile sînt caracterizate prin următoarele 5 criterii:

1) *etiologic:* izolarea virusului cauzal;

2) *patogenic:* cunoașterea modului de pătrundere în organism sau al rolului infectant al unor virusuri;

3) *anatomopatologic:* leziuni indiscutabile de inflamație nesupurată a țesutului nervos;

4) *clinic:* constanța unor tablouri clinice comune sau, în oarecare măsură, particulare după etiologie;

5) *umoral:* prezența agentului patogen în umorile bolnavilor și apariția de proprietăți noi și specifice ale serului lor.

Acestei ultime caracterizări îi lipsește un criteriu principal și anume cel *epidemiologic,* cu atît mai valabil cu cît encefalitele acute primitive virale sînt boli transmisibile. Criteriul epidemiologic subliniat în caracterizarea lui Mollaret și Schneider este reluat de mulți alți cercetători, acordîndu-i-se importanța cuvenită deoarece prezintă o serie de elemente particularizante, care pot contribui la diagnosticul etiologic.

Satisfacerea acestor criterii oferă certitudine în formularea diagnosticului de encefalită acută primitivă, determinată de un anumit tip de virus. Cel mai adesea însă, în practică este greu de realizat întrunirea tuturor acestor elemente definitorii. Această dificultate legată de absența sau necorespondența calitativă a unuia sau a mai multor criterii, dă naștere la discuții, alimentînd problematica în jurul encefalitelor acute primitive virale.

Condiția principală — prezența virusului relaționată cauzal cu leziunea cerebrală — este subliniată de mulți cercetători de prestigiu. Van Bogaert (30, 31) reține în cadrul nozologic al encefalitelor primitive virale numai acelea în care virusul acționează direct și vizibil asupra nevraxului, cu limitare în primul rînd la cel superior sau central, acțiune care se exteriorizează într-o serie de manifestări clinice, ca și în modificări histologice. State Drăgănescu (79, 81) scoate în evidență necesitatea localizării obligatorii a virusului la nivelul parenchimului cortical, pentru realizarea entității nozologice de encefalită primitivă virală.

Clasificarea encefalitelor acute primitive virale după etiologie

Fără pretenții de a fi definitivă, completă și cea mai adecvată, redăm următoarea clasificare, simplificată, adaptată și redusă (8, 79, 168, 180, 229), care urmează îndeaproape criteriul etiologic:

Scanned with OKEN Scanner

SCHEMĂ DE CLASIFICARE A ENCEFALITELOR PRIMITIVE UMANE

I. ENCEFALITE CU VIRUSURI IDENTIFICATE

Encefalite cu arbovirusuri (ARN; 40—60 mμ gr. A; 30—40 mμ gr. B; sensibile la eter, înveliș pericapsidal; simetrie variabilă: cubică sau spiralată, după alții necunoscută)

Virusul (V.)	*Encefalita* (Enc.)	*Histopatologic*		*Răspîndire pe glob*	*Observații*
		Incluzii	*Caracter principal*		
Grupa A					
V. enc. ecvine amer. de Vest	Enc. ecvină americană de Vest	—	PL	Argentina, Canada, Mexic, S.U.A.	Transmise prin țînțari
V. enc. ecvine amer. de Est	Enc. ecvină americană de Est	—	PL	Brazilia, Canada, Cuba, S.U.A. Mexic, Panama, Filipine	
V. enc. ecvine din Venezuela	Enc. ecvină din Venezuela	—	PL	Venezuela, Brazilia, Ecuador, Trinidad	
V. Chikungunia	Posibil encefalitogene			Tanganica, Uganda, Trinidad	Obișnuit, boală tip Denga
V. Mayaro					Obișnuit, boală febrilă
Grupa B					
V. enc. japoneze B	Enc. japoneză B	—	PLN	Asia Orientală, Asia Continentală, India, Japonia, Malaiezia	Transmise prin țînțari
V. enc. văii Murray	Enc. văii Murray	—	PL	Australia, Noua Guinee	
V. enc. de Saint Louis	Enc. de Saint Louis	—	PL	S.U.A., Trinidad	
V. enc. de Vest-Nil	Enc. de Vest-Nil			Egipt, India, Israel, Uganda	Obișnuit, boală tip Denga (encefalita este rarisimă)

Scanned with OKEN Scanner

V. Ilheus	Encefalită			America de Sud, America Centrală, Trinidad	Transmisă de țînțar (encefalita este rară)
V. looping-ill	Enc. scoțiană	—	P	Marea Britanie, Europa	Transmisă prin căpușe; infecție umană naturală și de laborator (boala apare în special la oi)
V. EVER	Enc. vernoestivală rusă (de taiga)	—	PLN	U.R.S.S.	Transmisă prin căpușe
	Meningoencefalita bifazică				Transmisă prin căpușe sau prin lapte
Virusuri înrudite antigenic cu V. EVER	Enc. (sau meningoencefalita) hemoragică primară		L și PL	Bulgaria, România, Ungaria	Foarte rar encefalită primară
	Febra hemoragică de Omsk			U.R.S.S.	
	Enc. din pădurea Kyasanur			India	
	Enc. (centro-) europeană (denumită și: enc. de Roznava sau enc. biondulantă sau febra de lapte bifazică)	—	P și PL	România, Polonia, Ungaria, Austria, Bulgaria, Jugoslavia, Finlanda, Suedia, Cehoslovacia, U.R.S.S.	Transmisă prin căpușe Transmisă prin lapte
V. de Porwassan	Encefalită	—	P și PL	Canada, S.U.A.	Transmisă prin căpușe

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXI (continuare)

Virusul (V.)	*Encefalita* (Enc.)	*Histopatologic*		*Răspîndire pe glob*	*Observații*
		Incluzii	*Caracter principal*		
Supergrupa Bunyamvera					
Grupa C V. Marituba Oriboca	Excepțional encefalitogene				
Grupa V. California	Enc. de California	—	P și PL	S.U.A. (California)	Transmisă prin țînțari
V. de Tahyna	Enc. de Tahyna	—	P și PL	Cehoslovacia (Tahyna)	Transmisă prin țînțari
	Enc. europene			Centrul Europei (Palatinat), Cehoslovacia (Tahyna), România	Transmise prin țînțari
Neclasificate					
V. febrei de căpușe de Colorado	Febră, rar encefalită (la copii sub 10 ani)	—	P și PL	Vestul S.U.A.	Rară, singura enc. transmisă prin căpușe din emisfera occidentală
V. Wesselbron	Enc. posibilă			Africa de sud	Transmisă prin țînțari
Encefalite cu picornavirusuri (17—30 mμ; insensibile la eter; fără înveliș pericapsidal)					
Enterovirusuri					
V. poliomielitice	Enc. poliomelitică	+	P	Foarte rară în prezent	
V. ECHO	Enc. cu V. ECHO	—	P, PL	În zone temperate	Incidență variabilă
V. Coxsackie	Enc. cu V. Coxsackie	—	P, PL	În zone temperate	Aproape totdeauna la nou-născuți și sugari
V. EMC	Enc. cu V. encefalomio-carditei (EMC, columbian, SK, MM, AK, Mengo)	—	P, PL	În diferite părți ale globului	
V. înrudit cu Mengo	Encefalomielită		PL	U.R.S.S. (nord-estul Siberiei, rîul Vilynisk)	
Encefalite cu mixovirusuri *(80—200 mμ; sensibile la eter; înveliș pericapsidal; simetrie helicoidală sau spiralată)*					
V. *gripale*	Enc. *gripală*	+ sau —	PL	Rară (în epidemii)	Excepțional primitivă
V. urlian	Enc. urliană	+ sau —	PL	Rară	Excepțional primitivă
V. rujeolic	Enc. rujeolică	+ sau —	PL	Rară	Excepțional primitivă

Scanned with OKEN Scanner

Encefalite cu mixovirusuri (80—200 mμ; sensibile la eter; înveliș pericapsidal; simetrie helicoidală sau spiralată)

V. gripale	Enc. gripală	+ sau —	PL	Rară (în epidemii)	Excepțional primitivă
V. urlian	Enc. urliană	+ sau —	PL	Rară	Excepțional primitivă
V. rujeolic	Enc. rujeolică	+ sau —	PL	Rară	Excepțional primitivă (de incubație)
V. asemănătoare cu v. rujeolic	Panencefalită sclerozantă subacută	+ sau —	PL	În multe zone geografice	Înglobează: Enc. subacută cu incluzii (Dawson), LE scleroasă subacută și panencefalita nodulară Pette-Döring)
V. rabic (cu unele caractere de mixovirus)	Enc. rabică	+	PL	Rară	Boală autonomă

Encefalite cu virusuri din familia herpes (ADN 120—180 mμ; sensibile la eter; înveliș pericapsidal, simetrie cubică icosaedrică. 162 capsomeri)

V. herpes simplex	Enc. herpetică	+	PL	Rară	Extrem de gravă
V. herpes simiae	Enc. herpetică B	+	P		Mortală
V. varicelozosterian		?	P		Mortală

Encefalite cu adenovirusuri (ADN; 70—85 mμ; insensibile la eter; fără înveliș pericapsidal; simetrie cubică; 252 capsomeri)

Adenovirusuri	Encefalite				Excepțional enc. primară (semnalată la copii)

Encefalite cu poxvirusuri (ADN, 130—300 mμ; sensibile sau nu la eter; înveliș pericapsidal; simetrie spiralată, după alții necunoscută)

V. variolic	Encefalită	—	PL	Rară	Posibil primară în perioada viremică

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXI (continuare)

Virusul (V.)	*Encefalita* (Enc.)	*Histopatologic*		*Răspîndire pe glob*	*Observații*
		Incluzii	*Caracter principal*		
Encefalite cu alte virusuri					
V. citomegalic	Encefalită	+	PL		La nou-născut și sugar. Rară
V. coriomeningitic	Meningoencefalită	?		-	Rar encefalită primitivă
Agentul (probabil virus) al mononucleozei infecțioase	Encefalită				F. rară
Encefalite cu virusuri particulare sau agenți probabil virali					
V. bolii Kuru	Encefalită	+?	PL	Noua Guinee	Mortală în 12 luni
Agentul bolii scrapie	Encefalită (la oi în special)	+?	PL	În diferite zone geografice	Cu implicații în patologia nervoasă umană
V. bolii visna	Encefalită	?	?	Islanda și alte zone geografice	
V. encefalopatiei vizonului	Encefalopatia vizonului		P, PL ?	S.U.A. (Wisconsin) și alte zone geografice	
V. Marburg	Boala cu V. Marburg (encefalita posibilă)		PL	Marburg	Transmis de la maimuță
Encefalite cu agenți din genul Viralia					
Rickettsii și pararickettsii	Boli diferite (excepțional encefalită)			În diferite zone geografice	Rare
Agentul limforeticulozei benigne de inoculare (Chlamydia)	Enc. bolii ghearelor de pisică				Uneori, predomină fenomene encefalitice
II. ENCEFALITE CU VIRUSURI NEIDENTIFICATE					
	Enc. letargică (von Economo sau tip A)		P sau PN	Europa	Caracter epidemic Leziuni predominante în locus niger

Scanned with OKEN Scanner

	Enc. Leninogorsk	—			Caracter epidemic localizat. Formă frustă de enc. von Economo?
	Encefalomielita mialgică benignă		P		Caracter epidemic limitat, colectivităţi
	Enc. necrozantă acută polioclastică (Grienfeld)	+ sau —	PL		Rară

III. ENCEFALITE PROBABIL VIRALE, CU VIRUS INCONSTANT IZOLAT, ÎNCĂ NECLASABILE

Enc. primitive ale copilăriei	+ sau —	P şi PLN	Semnalate în multe părţi ale lumii	Sporadice, atipice, acute, cronice. În general, sînt encefalite centrale sau cerebrale propriu-zise
Enc. psihotice Enc. convulsivant-comatoase				
Enc. pseudotumorale				
Enc. coreiforme acute				
Enc. de trunchi cerebral				
Enc. reticulohistiocitare acute				
Enc. sau meningoenc. din boala Behçet				
Enc. joase: sindromul de scleroză laterală amiotrofică atipică, forme poliomielitice, şi encefalopoliomielitice, forme poliradiculonevritice				Encefalopoliomielite sau forme nevraxitice centro-periferice

Scanned with OKEN Scanner

I. **Encefalite primitive cu virus identificat**

A. *Encefalite cu incluzii:*

— *encefalita rabică;*

— *encefalita herpetică;*

— *encefalita poliomielitică* etc.

B. *Encefalite fără incluzii:*

— *encefalite cu arbovirusuri:* encefalitele ecvine americane (transmise prin ţînţar), encefalita scoţiană, encefalita verno-estivală rusă, encefalita verno-estivală europeană, encefalita bifazică (ultimele 4 transmise prin căpuşe), encefalita japoneză B, encefalita de St. Louis, encefalita Murray Valley (ultimele 3 transmise prin ţînţar);

— *encefalita cu virusuri encefalomiocardice* (E.M.C., Columbia, S—K etc.);

— *encefalitele primitive* cu virusuri care *excepţional* afectează creierul (ECHO, Coxsackie B, virusuri gripale, urlian etc.);

— *meningoencefalite* determinate de alte virusuri (virusul Armstrong al coriomeningitei limfocitare).

II. **Encefalite primitive cu virus neidentificat**

A. *Encefalite cu incluzii:*

— *encefalita necrozantă acută* sau *polioclastică* (Greenfield);

— *encefalita subacută* (Dawson).

A[1]. *Encefalite cu incluzii rar semnalate:*

— *leucoencefalita subacută* (Van Bogaert);

— *panencefalita nodulară* (Pette Döring);

— *encefalita micronodulară.*

Individualitatea unora din encefalitele cuprinse în acest grup este reconsiderată, pe baza unor cercetări recente, după cum se va vedea în continuare.

B. *Encefalite fără incluzii* (toate cu caracter epidemic):

— *encefalita letargică;*

— *encefalita Leninogorsk* (cu caracter epidemic localizat);

— *encefalita mialgică benignă.*

III. **Encefalite neclare încă, cu sau fără incluzii, cu virus constant izolat:**

— *encefalite psihotice;*

— *encefalite convulsivant comatoase;*

— *encefalite pseudotumorale;*

— *encefalite reticulo-histiocitare acute;*

— *encefalite primitive ale copilăriei;*

— *meningoencefalite hemoragice.*

*

Am încercat să elaborăm o schemă complexă de clasificare a encefalitelor virale primitive umane, pe care o prezentăm în tabelul XXI.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia encefalitelor acute primitive virale

Criteriul patogenic, strîns corelat cu cel etiologic şi cu cel anatomo- sau histopatologic reprezintă, de asemenea, unul din pionii importanţi pe care se bazează caracterizarea sau calificarea encefalitelor virale primitive. Şi în acest domeniu, ca şi în acela al histopatologiei inflamaţiei, pe care l-am prezentat anterior, introducerea unor metode şi tehnici moderne de investigaţie a adus contribuţii importante în aprofundarea, clarificarea şi completarea cunoştinţelor asupra mecanismelor de producere ale infecţiilor virale primare ale sistemului nervos central şi ale encefalitelor autentice, în primul rînd.

Pentru precizarea cadrului, vom prezenta, în prealabil, cîteva puncte de sinteză a cunoştinţelor actuale complexe asupra mecanismelor patogenice ale neuroinfecţiilor virale. În această ordine de idei, se degajă, ca o primă şi generală caracteristică, corespunzînd direct diversităţii de virusuri cauzale, varietatea — deşi de bandă mult mai îngustă — patogeniei infecţiilor virale ale sistemului nervos central. Corelativ, se remarcă diversitatea în privinţa porţii de intrare, a locurilor şi modalităţilor de pătrundere în organism, ca şi a căilor de difuzare către axul cerebromedular. Dintre căile de diseminare, cea mai importantă este cea hematogenă; pentru unele virusuri însă este mai importantă calea nervoasă.

Evoluţia procesului patogenic include, în marea majoritate a situaţiilor, următoarele etape:

1) creşterea, multiplicarea, replicarea sau sinteza virionilor la nivelul porţii de intrare;

2) revărsarea în sînge şi realizarea viremiei;

3) invadarea variatelor organe ale economiei, între care şi sistemul nervos central. Pentru a ajunge la nivelul acestuia din urmă, virusul trebuie să străbată bariera hematoencefalică. Pătrunderea virusului în celulele cerebrale susceptibile şi afectarea unui număr suficient al acestora, provoacă apariţia simptomatologiei encefalitice.

Trebuie însă menţionat că numai punctul 1 este realizabil pe plan general, punctele 2 şi 3 putînd varia în raport cu etiologia şi cu unele condiţii speciale.

Dar procesul patologic nu se desfăşoară într-un singur sens, pe un teren inert, lipsit de orice reactivitate la impactul cu agresiunea virală. Dimpotrivă, în imensa majoritate a cazurilor, organismul gazdei parazitate declanşează, la diverse niveluri şi în anumite momente, o multitudine de mecanisme de apărare, care explică în bună măsură faptul că nu orice infecţie cu virusuri neurotrope ajunge să intereseze în mod manifest sistemul nervos (129, 130).

În seria reacţiilor de apărare, un rol principal îl au răspunsurile imune, celular şi umoral; la acestea se adaugă producţia de interferon, intervenţia barierelor fiziologice şi anatomice, obstacolul format de celule nesusceptibile la infecţie, activitatea celulelor fagocitare şi acţiunea de clearance a sistemului reticuloendotelial (130).

Scanned with OKEN Scanner

În intimitatea, profunzimea și diversitatea lui, procesul patogenic al infecțiilor virale ale sistemului nervos central relevă o complexitate de aspecte de o deosebită importanță și utilitate în cunoașterea și explicarea manifestărilor clinice ale aspectelor cerebrale de către diferitele grupe și tipuri de virus. În această direcție, cercetările experimentale și tehnicile moderne de investigație au adus contribuții valoroase.

Studiul electronooptic al progresiunii infecției virale experimentale, de la celulă la celulă și de la țesut la țesut, prin colectarea de eșantioane tisulare în timpul perioadei de incubație și examinarea și titrarea cantitativă a conținutului în virus a acestora, a permis obținerea unor cunoștințe fundamentale, mult avansate privind: a) volumul, forma și structura particulelor virale; b) relațiile de intimă intricare în cadrul complexului virus-celulă; c) ultrastructura țesuturilor implicate în procesul infecțios.

Folosirea tehnicii anticorpilor fluorescenți — metodă practică deosebit de valoroasă — a contribuit, de asemenea, atît la detectarea, cît și la urmărirea progresiunii infecției virale la nivel celular și chiar subcelular.

Nu trebuie însă niciodată neglijată relativa diferență între proprietățile patogene, tropismul tisular și căile de difuzare în economie și la nivelul sistemului nervos central al virusurilor neurotrope în experimentul pe animale și în condiții de laborator, pe de o parte, și manifestările morbide la om, pe de altă parte.

Poarta de intrare

Prima treaptă a procesului patogenic o constituie pătrunderea virusului în organism. Aceasta variază și ea în raport cu agenții patogeni, se realizează prin cîteva modalități și are loc la nivelul cîtorva zone de contact ale organismului cu mediul extern.

Principalele modalități, în cazul infecțiilor naturale cu virusuri neuropatogene și encefalitogene, sînt următoarele:

— *inocularea,* care se efectuează prin mușcătură de animal (rabia, de exemplu) sau de insectă (căpușă, în cazul encefalitelor), prin înțepături (țînțari, în alte encefalite), prin accidente de laborator:

— *inhalarea* sau *aspirarea* de material infectant;

— *ingerarea* de material infectant;

— *pătrunderea* virusului cu sîngele matern prin placentă în cursul vieții intrauterine;

— *deglutiția de secreții vaginale infectante,* după ruperea membranelor și în timpul expulsiei.

O schemă sintetică (Johnson și Mims) asupra porților de intrare ale agenților neuropatogeni pentru om, este prezentată în tabelul XXII.

La nivelul diferitelor porți de intrare în organism, are loc prima etapă de creștere, replicare sau resinteză a virusului, realizîndu-se așanumita *multiplicare primară a virusurilor.* Aceasta se defășoară în celulele țesutului subcutanat sau ale endoteliului vascular în teritoriul

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXII

Porţile de intrare ale agenţilor neuropatogeni pentru om
(după Johnson-Mims)

Poarta de intrare	*Virusuri*
Inoculare	
Muşcătură de animal	Rabic, herpetic (B)
Înţepătură de ţînţar sau muşcătură de căpuşe	Arbovirusuri
Poartă de intrare respiratorie	Urlian, coriomeningitei limfocitare, herpes simplex
Poartă de intrare enterală	Poliomielitice, Coxsackie, ECHO
Transplacentar	Rubeolic, citomegalic etc.

porţii de intrare cutanate, în cazul muşcăturii unui artropod; în interiorul celulelor epiteliului respirator sau alveolar, după infecţia respiratorie; în celulele tubului digestiv, după ingestie de material infectant. Astfel, porţile sau locurile de pătrundere ale virusurilor în organism au şi rolul de *teritorii primare de multiplicare.* După ce se atinge un nivel corespunzător privind cantitatea de virus acumulaťă local, începe cursa acestuia în organism.

Căile de propagare de la poarta de intrare la sistemul nervos central

1. *Calea hematogenă* constituie principala modalitate de invazie şi de diseminare a virusurilor la nivelul sistemului nervos central şi al lichidului cefalorahidian, în cursul infecţiilor naturale encefalitogene. Încă din 1936, Hurst statua că bariera hematoencefalică normală este probabil permeabilă la cele mai multe, dacă nu la toate virusurile.

De o importanţă remarcabilă — în special în privinţa patogeniei poliomielitei — au fost cercetările efectuate de Bodian (29), care au demonstrat importanţa diseminării hematogene a virusurilor poliomielitice, după infectarea enterală a omului şi primatelor, deci în condiţiile porţii de intrare şi cursului de desfăşurare a modalităţii celei mai frecvente a infecţiei poliomielitice naturale. Dar, în aceleaşi condiţii experimentale, virusul poliomielitic s-a dovedit capabil să se propage şi pe *cale nervoasă,* ceea ce a determinat pe Sabin să considere

mai degrabă valabilă pentru patogenia infecției naturale survenită pe cale enterală, teoria diseminării virusului din intestin la sistemul nervos central pe calea nervilor locali. Controversa între valabilitatea exclusivă sau întîietatea căii nervoase sau a celei sanguine în propagarea către sistemul nervos central a virusului poliomielitic — ca prototip al unui grup de virusuri neurotrope — nu a fost încă tranșată, întrucît tehnica anticorpilor fluorescenți nu a furnizat rezultate edificatoare.

Pentru majoritatea cercetătorilor, calea hematogenă primează ca importanță și constanță de realizare, ea reprezentînd modalitatea exclusivă de difuzare către sistemul nervos central pentru o serie de virusuri și modalitatea principală, pentru virusurile cu căi multiple de propagare. Concluzii contradictorii au demonstrat și studiile asupra patogeniei encefalitei produsă prin inocularea nazală a șoarecilor cu virusul herpes simplex. Diversitatea rezultatelor cercetărilor experimentale a condus la ipoteza diseminării pluripotențiale a virusurilor neurotrope (herpetic în cazul de față) atît prin nervul trigemen, cît și prin calea olfactivă și prin calea sanguină. Metodele moderne, mai ales tehnica anticorpilor fluorescenți, au demonstrat concret că virusul herpetic este capabil să se propage către sistemul nervos central, după inoculare intranazală, pe toate aceste trei căi simultan.

Așadar, este demonstrat faptul că propagarea virusurilor la creier se poate realiza *pluripotențial;* în anumite condiții etiopatogenice, una sau alta din căile de transmitere — adesea cea hematogenă — deține rolul principal.

2. *Calea nervoasă* reprezintă de asemenea o cale, prin care virusurile difuzează către sistemul nervos central, prin propagare de-a lungul nervilor periferici. Existența acestei căi a fost demonstrată experimental pentru o serie de virusuri, între care virusurile rabic și herpes simplex, apoi cel poliomielitic. Prin extindere și similitudine, pe baza caracterelor comune de familie, calea nervoasă este probabil folosită și de alte enterovirusuri: Coxsackie și ECHO, deși acest lucru nu a fost încă sigur dovedit.

Transmiterea pe cale nervoasă ar fi posibilă, după Wright pe trei conducte: axonii, limfaticele și spațiile tisulare dintre fibrele nervoase individuale. Dacă pe primele două le considera problematice, a treia i se părea cea mai logică. Prin experimente ulterioare, dovedindu-se că blocarea acestei conducte nu împiedică invazia virusului în sistemul nervos central, s-a emis ipoteza că virusul poate ascensiona prin întregul trunchi nervos, nu pe calea unei simple conducte, ci mai probabil prin creșterea și multiplicarea în interiorul celulelor endoneurale. Studiile cu anticorpi fluorescenți, efectuate pentru a urmări propagarea virusului herpes simplex către măduva spinării, după inoculare subcutanată la șoarecele sugar, a arătat că virusul a cuprins în primele 24 de ore celulele endoneurale ale fibrelor micilor nervi subcutanați din zona inoculului, pentru ca în următoarele patru zile, infecția celulelor endoneurale și — element nou — cea a celulelor perineurale (celulele Schwann și fibroblaștii) să se propage prin nervul periferic corespunză-

Scanned with OKEN Scanner

tor la ganglionii spinali şi apoi la segmentele medulare apropiate. Ajunsă la nivelul măduvii, infecţia difuzează la întîmplare atît caudal, cît şi rostral. În timpul infecţiei, virusul herpetic nu a fost găsit în sînge sau în viscere, ceea ce ar demonstra exclusivitatea căii nervoase. Studiile prin aceeaşi tehnică a anticorpilor fluorescenţi, efectuate cu un virus cu cale nervoasă exclusivă de propagare (virusul rabic fix şi cel de stradă) nu au evidenţiat infecţia celulelor endoneurale, ceea ce făcea improbabilă această cale de transmitere.

În concluzie, din multiplele experimente, se degajă faptul că mecanismul propagării centripete pe cale nervoasă poate varia nu numai în raport cu diferitele virusuri, dar şi pentru acelaşi virus, în raport cu diferitele specii pe care le infectează. De asemenea, se conturează conclusiv ideea că propagarea virusurilor de-a lungul nervilor se poate produce, „foarte probabil, prin infecţia celulelor endoneurale, dar şi prin interspaţiile din interiorul nervilor" (129). Complexitatea şi rezervele faţă de aceste date de patogenie cresc prin existenţa unor deosebiri evidente între faptele experimentale şi cele din cursul infecţiei naturale, în care calea nervilor este probabil de importanţă secundară, situaţie valabilă şi în domeniul neuroinfecţiilor umane.

Dintre neurovirusurile utilizate în diversele experimente, numai virusul rabic se transmite la om (în modalitatea de infecţie naturală prin inoculare) şi, uneori, virusul herpes B prin muşcătura maimuţei, realizîndu-se în ambele cazuri o septinevrită. Cherington (55) a observat o fetiţă de 5 ani, care a prezentat o paralizie flască ascendentă, instalată consecutiv muşcăturii unei căpuşe. Contextul clinico-evolutiv ar atesta posibilitatea propagării virusului pe calea nervilor periferici, reprezentînd primul caz de acest fel consemnat în literatura de specialitate.

Diseminarea virusului poliomielitic în organismul uman din intestin la sistemul nervos — via nervii periferici — constituie, de asemenea, un mecanism posibil, care „este încă în dispută" (129).

Johnson şi Mims (128, 129) amintesc despre existenţa posibilă a unei circulaţii centrifuge a virusurilor de-a lungul căilor nervoase, care s-ar realiza la om în herpes zoster, infecţie cu patogenia insuficient cunoscută, dar în care distribuţia pe dermatoame a leziunilor rezultă probabil din difuziunea virusului prin intermediul trunchiurilor nervoase.

În herpes zoster, după diseminarea hematogenă din perioada iniţială a infecţiei, manifestată clinic ca varicelă, virusul rămîne în stare de latenţă în unele teritorii ale organismului, posibil în ganglionii spinali şi în nervii periferici, pînă ce se produce o acţiune care antrenează răspîndirea virusului în sens centrifug, prin nerv către şi în interiorul pielii. Aşadar, din sînge virusul ajunge în sistemul nervos şi de acolo pe cale nervoasă, de întoarcere, generează o infecţie cutanată. Postularea şi demonstrarea existenţei acestei circulaţii nervoase inverse, centrifuge a constituit o achiziţie de mare importanţă în completarea cunoştinţelor asupra aspectelor complexe ale patogeniei neuroinfecţiilor.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Calea olfactivă* reprezintă o altă cale de propagare a virusurilor către encefal, dar de mai mică importanţă decît cea hematogenă. Din 1930, calea olfactivă era admisă pentru difuzarea virusurilor poliomielitice, herpes simplex şi arbovirusurilor encefalitogene. Făcînd abstracţie de diferenţierile anatomice, mecanismul de propagare prin mucoasa nazală, ţesutul submucos şi lama criblată a etmoidului, ar fi similar cu cel discutat la calea nervoasă. Experimental, s-au postulat trei posibilităţi: 1) de la celulele nazale mucoase şi submucoase, virusul traversează lama criblată a etmoidului, cuprinzînd spaţiile subarahnoide, de unde difuzează larg la meninge; 2) infecţia cuprinde celulele endoneurale şi perineurale ale filetelor olfactive, prin care se propagă străbătînd lama criblată a etmoidului, şi ajunge să intereseze celulele bulbilor olfactivi; 3) infecţia iniţială s-ar manifesta în sistemul nervos central, în bulbii olfactivi, virusul circulînd de-a lungul filetelor olfactive, fără a produce infecţia celulelor submucoase, perineurale sau endoneurale — modalitate sugerată de infecţia prin aerosoli, demonstrată experimental pe şoareci pentru arbovirusul West-Nil. Fiind cunoscute infecţiile naturale prin aerosoli ale personalului de laborator, calea olfactivă de propagare a fost postulată ca posibilă şi la om, în condiţii particulare. De asemenea, s-a propus ca invazia de-a lungul căii olfactive ar putea explica localizarea în lobii orbitofrontali şi temporali ai encefalitei cu virusul herpesului simplu la adulţi. Ipoteza şi explicaţia sînt numai parţial valabile, întrucît localizarea procesului encefalitic nu depinde cu necesitate de calea de invazie, ci mai degrabă este determinată de susceptibilitatea diferită a unor „populaţii" sau structuri neurale — noţiune deosebit de importantă pentru patogenia generală a encefalitelor şi pentru aprofundarea noţiunii de neurotropism.

În concluzie, importanţa căii olfactive de diseminare a virusurilor, în cursul infecţiei naturale este incertă pentru encefalitele umane. Viremia poate precede, cu rol hotărîtor, acestei căi prin transportarea virusului de la locul de inoculare — muşcătura de căpuşe sau ţînţar, în cazul encefalitelor cu arbovirusuri, de pildă — la mucoasa nazală, de unde se poate produce invazia sistemului nervos.

4. *Calea transplacentară*, o altă cale de transmitere-propagare, pune problema posibilităţii sau imposibilităţii trecerii virusurilor neuroencefalitogene prin placentă; această problemă este încă foarte departe de a fi soluţionată. După unii autori americani (citaţi de 54), arbovirusul encefalitei ecvine se poate transmite pe cale placentară, argumentînd cu următoarele probe: precocitatea afecţiunii la nou-născuţii (în a 5-a a 6-a zi de viaţă extrauterină), ale căror mame făcuseră boala cu cîteva zile înainte de naştere; afectarea într-o naştere gemelară a ambilor gemeni. Se pare că alte arbovirusuri neuroencefalitogene nu ar provoca infecţii neonatale, transmise transplacentar.

5. *Modalităţi perinatale de transmitere a infecţiei.* În encefalita herpetică a nou-născutului, nu poate fi neglijat rolul principal de transmitere a infecţiei la pasaj, în timpul expulziei, care constituie modalitatea cea mai frecventă de infecţie în această neurovirozâ. Este, de asemenea,

Scanned with OKEN Scanner

posibilă transmiterea postnatală, virusul putînd pătrunde pe cale ombilicală sau printr-o plagă cutanată. Se poate suspecta transmiterea transplacentară atunci cînd nu se găsește nici o poartă de intrare.

Virusul poliomielitic se transmite cel mai frecvent pe cale transplacentară. La sfîrșitul sarcinii, este posibilă și transmiterea prin deglutiția de secreții vaginale, care conțin virusul, ca și prin sîngele mamei bolnave, în cazul nașterii prin cezariană. Este posibilă și transmiterea postnatală, dacă nou-născutul nu este separat, imediat după naștere, de mama sa bolnavă.

*

În tabelul XXIII, după Johnson și Mims (128, 129), sînt prezentate principalele modalități de propagare a virusurilor către encefal.

Căile de propagare ale virusurilor către sistemul nervos central la animale și la om
(după Johnson și Mims)

TABELUL XXIII

Calea	*În modelele experimentale*	*La om*
Calea nervoasă	Herpes simplex, herpes B, v. rabic, v. poliomielitice	Rabic, herpes-B, posibil v. poliomielitice
Calea olfactivă	Herpes simplex, unele arbovirusuri	Herpes simplex la adulți (posibil)
Calea hematogenă	Herpes simplex, v. coriomeningitei limfocitare, arbovirusurile	V. poliomielitice, Coxsackie, ECHO, v. coriomeningitei limfocitare, urlian, herpes simplex. La copii, v. rubeolic; v. citomegalic la fetuși

După cum se remarcă în tabelul XXIII, dintre enterovirusuri numai virusurile poliomielitice se pot transmite și pe cale nervoasă, virusurile Coxsackie și ECHO limitîndu-se numai la calea hematogenă de propagare către sistemul nervos central. Față de calea hematogenă, cea mai importantă în patogenia neuroinfecțiilor umane naturale, s-au făcut la un moment dat rezerve în privința capacității de a purta virusurile pînă în intimitatea structurilor nervoase centrale, cerebrale sau medulare. La formarea acestei rezerve concurau o serie de factori, dintre care: vasta literatură experimentală acumulată asupra diseminării nervoase și olfactive a virusurilor, pe de o parte, și studiile care arătau că inocularea intravenoasă a virusurilor nu avea acces ușor către siste-

Scanned with OKEN Scanner

mul nervos central, pe de altă parte (128, 129). Perioada de incubaţie a encefalitei după inocularea intravenoasă a virusului era similară ca durată cu perioada de incubaţie prelungită care urma inoculării extravenoase, în contrast cu mult mai scurta perioadă de incubaţie observată după inocularea intracerebrală. Durata mai lungă a perioadei de incubaţie era explicată prin existenţa evazivei bariere hematoencefalice, greu de sesizat ca entitate structurală morfofuncţională de joncţiune selectivă şi de separare între mediul sanguin şi substanţa nervoasă, barieră care se dovedea relativ impermeabilă faţă de virusuri.

În lumina acestei concepţii, virusurile numai după ce ar fi ajuns pe cale sanguină în diverse părţi ale organismului, ar putea invada ulterior sistemul nervos central — pe cale nervoasă sau olfactivă — ceea ce ar determina alungirea perioadei de incubaţie. Totodată, această ipoteză subliniază din nou primatul căii hematogene.

Condiţii care preced sau etape care pregătesc invazia virală a sistemului nervos central

După Johnson şi Mims (128, 129), pentru ca virusurile să poată difuza la nivelul sistemului nervos central, trebuie să se realizeze — în prealabil — următoarele condiţii:

— creşterea, multiplicarea sau replicarea virusului la nivelul porţii de intrare;

— realizarea unei viremii suficiente, ca mărime şi durată;

— menţinerea viremiei prin deversarea susţinută în sînge, din teritoriile de multiplicare extraneurală a unor cantităţi suficiente de virus;

— străbaterea de către virus a joncţiunii sînge-sistem nervos central;

— infectarea celulelor susceptibile din creier sau din măduvă.

Se înţelege că toate aceste evenimente şi etape, reprezentînd stadii extravenoase de creştere a virusului şi precedînd infecţia nervoasă, cer timp şi conduc la prelungirea perioadei de incubaţie. Se interpun astfel în mecanismul patogenic complex al neuroinfecţiilor virale umane, o serie de trepte sau condiţii care preced invazia sistemului nervos central.

Dezvoltarea procesului de creştere, multiplicarea sau replicarea virionilor la nivelul porţilor de intrare determină modificarea celulelor fagocitare, care încorporează şi transportă proteinele străine, între care şi fragmente antigenice virale, către limfaticele regionale, unde începe producerea de anticorpi. Dacă ţesutul limfatic aferent posedă celule susceptibile pentru multiplicarea virusului, din organ de apărare pentru organismul-gazdă, acesta se transformă în substrat pentru creşterea virusului, cu care însămînţează torentul sanguin prin canalul toracic. Astfel, viremia se poate menţine şi poate creşte nu numai prin procesul de resinteză virală de la nivelul porţii de intrare, ci şi prin diseminarea

Scanned with OKEN Scanner

hematogenă a agentului patogen către teritorii de multiplicare secundare.

În infecțiile poliomielitice, creșterea virusului în tractul gastrointestinal a fost demonstrată atît la om, cît și la animal. În cazurile fatale de poliomielită, virusul a fost izolat din intestin și din limfaticele regionale, iar în stadiul presimptomatic al infecției orale cu virus poliomielitic la cimpanzei, virusul a fost găsit primar în țesutul amigdalofaringian, în plăcile Peyer și în ganglionii limfatici tributari. Sabin a implicat endoteliul superficial în multiplicarea gastrointestinală a virusului poliomielitic. Totuși, imunofluorescența nu a putut determina cu precizie localizarea intimă celulară.

Infecția prin poarta de intrare respiratorie poate duce la interesarea plămînilor, cu diseminare hematogenă consecutivă către sistemul nervos central. Experimental, prin expunerea șoarecelui la aerosoli cu virus West-Nil, s-a evidențiat multiplicarea virusului în macrofagele pulmonare, urmată de viremie și de difuzare hematogenă a virusului către sistemul nervos central și alte teritorii viscerale. Acest lanț patogenic poate fi considerat reproductibil în aproape toate cazurile de infecții virale neurotrope, care invadează macroorganismul pe cale respiratorie.

Recent, s-au utilizat experimental căile subcutanată și intravenoasă de inoculare cu arbovirusuri, pentru a simula ruta naturală a infecției. S-a constatat că virusul encefalitei de căpușe inoculat la șoarece prezintă cea mai mare rată de multiplicare în ganglionii limfatici și splină (131, 132). Rolul splinei este demonstrat și de alte cercetări experimentale (151, 152). S-a constatat scăderea susceptibilității șoarecelui la encefalită letală, după inocularea subcutanată a virusului encefalitei de căpușă, pe măsura creșterii în vîrstă și în greutate a acestuia (131, 132), prin diminuarea sensibilității celulelor periferice, sensibilitatea sistemului nervos central rămînînd neschimbată.

În ceea ce privește gradul de virulență (129, 130, 131, 132) s-a demonstrat, pentru virusul encefalitei de Venezuela, că inocularea intracerebrală a variantei atenuate este urmată de consecințe similare, cu cele declanșate de inocularea subcutanată a tulpinii virulente, neatenuate.

Există deci factori care condiționează atît multiplicarea la poarta de intrare, cît și neuropatogenitatea virusurilor encefalitogene.

Prin tehnica anticorpilor fluorescenți, cu un virus de căpușe, alți cercetători au evidențiat infectarea unei varietăți de țesuturi extranervoase, cu excepția endoteliului vascular, în timp ce studiile în imunofluorescență cu virus de West-Nil, la șoarece, au evidențiat, pe lîngă infectarea altor multor țesuturi extranervoase, larga difuzare a infecției în celulele endoteliului vascular.

După inocularea subcutanată a șoarecelui sugar, s-a observat multiplicarea inițială sau primară a virusului în celulele musculare și în fibroblaști la locul de intrare, mușchiul apărînd deci ca un teritoriu

Scanned with OKEN Scanner

principal de creştere extraneurală. După 6 ore, s-a evidenţiat o viremie destul de mare, viremie plasmatică (131, 132) (nu s-a demonstrat contribuţia celulelor sanguine nici la resinteza virusului, nici la transportul acestuia) care persistă pînă la moartea animalului. În decurs de 24 de ore de la inoculare, antigenul viral era prezent în toată musculatura striată a şoarecelui în celulele muşchilor netezi şi ale muşchilor cardiac, în celulele endoteliale ale vaselor mici, şi în *endoteliul vaselor mici cerebrale*. Această ultimă constatare relevă un moment important în propagarea virusului către sistemul nervos central, el precedînd invazia celulelor gliale şi a neuronilor encefalitici, care devine evidentă la 48 de ore după inoculare, cînd apar şi semnele clinice de encefalită. Se remarcă şi aici multiplicarea preferenţială în anumite ţesuturi extranervoase, importanţa celulelor endoteliale vasculare, care exemplifică un mecanism deosebit de eficient pentru însămînţarea virusului în torentul sanguin şi pentru difuzarea acestuia către celulele susceptibile ale sistemului nervos central, ca şi rolul pe care-l au celulele cerebrale gliale, neuronale, în creşterea şi menţinerea virusurilor neuropatogene (131, 132).

De asemenea, trebuie subliniată importanţa teritoriilor secundare de multiplicare a virusurilor ca a doua sursă de menţinere şi de creştere a viremiei. Dintre aceste teritorii, fac parte muşchii, splina, ţesuturile vasculare, ca şi ficatul şi pancreasul. De mare importanţă s-a dovedit, la o serie de animale de laborator, aşa-numita grăsime brună (the brown fat), care a fost găsită afectată în infecţiile cu virusuri Coxsackie, poliomielitice, reovirusuri, variolic şi rabic. Bodian îi acordă o importanţă deosebită, în ceea ce priveşte multiplicarea şi menţinerea viremiei în poliomielită. Bang şi Luttrell (citaţi de Johnson şi Mims) afirmă că „ţesutul nervos poate dezvolta o susceptibilitate crescută la un virus, care a fost adaptat la grăsimea brună, la aceeaşi sau oricare altă diferită gazdă". Rolul acestui ţesut a fost sugerat şi prin izolarea virusului rabic din grăsimea brună la lilieci infectaţi, asimptomatici.

O altă condiţie importantă pentru realizarea invaziei sistemului nervos central o reprezintă fenomenul de menţinere a viremiei, „de păstrare a produsului" (129, 130), cu toată acţiunea de clearance, pe care o exercită sistemul reticuloendotelial (captarea virusurilor din torentul sanguin, în strînsă dependenţă de volumul şi de dimensiunile lor), ca şi a timpului circulant de înjumătăţire (sub 5 minute pentru virusurile mari, ca poxvirusurile; 30 de minute pentru virusurile mai mici, ca arbovirusurile).

Durata şi amploarea viremiei sînt puncte nodale în privinţa capacităţii şi posibilităţii de invadare a sistemului nervos central; ambii factori sînt influenţaţi de cantitatea de virus vărsată în curentul sanguin din teritoriile extraneurale de creştere, pe de o parte, şi de rata de clearance sau de curăţire a sîngelui de virusul circulant, prin funcţia coloidopexică a sistemului reticuloendotelial, pe de altă parte. În unele infecţii virale, viremia se poate menţine în prezenţa unui sistem reticuloendotelial aparent normal, ca de ex. în cazul virusurilor mici, care

Scanned with OKEN Scanner

au un clearance mai scăzut și sînt vărsate fără întrerupere în sînge (infecția cu virus poliomielitic la Cynomolgus sau cu virus Semliki-Forest la șoarece). Multiplicarea virusului în endoteliul vaselor sau în limfatice, cu drenarea continuă în sînge prin canalul toracic pot preleva ca eficiență un clearance activ. În alte infecții, viremia se menține prin adsorbția virusului pe eritrocite sau prin replicarea în interiorul celulelor albe (virusurile mari: rujeolic, urlian, herpetic). Virusul rujeolic a fost izolat din leucocitele umane în timpul viremiei, iar virusul herpes simplex și cel urlian au crescut în limfocite. Această *viremie asociată cu celule sanguine* (130) sau *viremie celulară* sau *corpusculară* alături de *viremia plasmatică*, realizează importantul cuplu al transportării virusurilor prin sînge. În viremia cu virus intraleucocitar, virusul nu este fagocitat de sistemul reticuloendotelial și nu este neutralizat de anticorpii circulanți.

Alți factori care afectează clearance-ul și favorizează viremia sînt: imaturitatea sau boli ale sistemului reticuloendotelial și nerecunoașterea imunologică a proteinelor străine. Șoarecele adult înlătură mai bine virusul Sindbis din sînge decît cel nou-născut (deficiență de opsonine sau imaturitatea celulelor fagocitare). Bolile infecțioase ale sistemului reticuloendotelial pot diminua capacitatea de fagocitoză (130).

Infecția *dublă* și infecția *cronică* cu un alt agent potențial, pot întîrzia sau pot crește clearance-ul normal al virusurilor din sînge. Bolile neinfecțioase ale sistemului reticuloendotelial, de exemplu blocarea cu thorotrast, deteriorează fagocitoza și favorizează viremia.

Viremia poate, de asemenea, să se mențină prin fenomenul de *toleranță imunologică*, care se poate constitui în cazul cînd contactul cu un antigen s-a făcut foarte precoce în viața unui organism, ceea ce face ca acesta să-l privească ca o proteină proprie și în consecință nu mai este incitat să fabrice anticorpi. Exemplul clasic de toleranță imunologică îl oferă infecția șoarecelui cu virusul coriomeningitei limfocitare (șoarecele infectat in utero sau neonatal, contractează o infecție, care persistă în tot timpul vieții cu un titru înalt al viremiei plasmatice).

În concluzie, mărimea și durata viremiei pot fi hotărîtoare în determinarea faptului dacă un virus poate sau nu să invadeze creierul sau măduva spinării; în acest proces intervin însă o serie de alți factori, amintiți mai sus, care pot fi determinanți importanți în dezvoltarea infecției sistemului nervos central.

Și alți factori, pot favoriza invazia virală a sistemului nervos central. Un factor însemnat, adeseori invocat, îl reprezintă *sarcina*. Neuroinfecțiile, în primul rînd poliomielita, au o evoluție gravă la femei însărcinate (124). Experimental, la animale gravide, s-a constatat prelungirea viremiei și o întîrziere în apariția anticorpilor serici (129, 130). Modificările constelației endocrine determină această scădere a rezistenței în timpul graviditații.

Există *asocieri virale sinergice*, care acționează cu predilecție în anumite cupluri. Ca de exemplu, favorizarea encefalitei herpetice prin vaccinarea antivariolică (49, 132).

Scanned with OKEN Scanner

Bariera hematoencefalică, parte integrantă a complexului patogenic, reprezintă o problemă mult dezbătută. Ea își exercită rolul atît în fiziologia, cît și în fiziopatologia generală (nu numai infecțioasă) a encefalului. Ea poate influența funcțiile cerebrale, intervenind în menținerea unui anumit nivel al metabolismului sau a unei anumite compoziții ionice a lichidelor tisulare. Anumite tipuri de funcție cerebrală anormală pot rezulta din cauza unor anomalii ale barierei hematoencefalice, după cum funcția „barierei" poate fi influențată de metabolismul celulelor cerebrale, ca și de compoziția sîngelui circulant, deci de ambele medii pe care se presupune că le separă. „Bariera" poate împiedica sau poate întîrzia trecerea către substanța cerebrală a metaboliților, a compușilor toxici sau a agenților infecțioși vehiculați de sînge.

Bariera hematoencefalică posedă o evoluție ontogenetică în afirmarea ei funcțională, pe măsură ce creierul se maturizează, devine mai puțin facilă penetrației diverselor substanțe în parenchimul cerebral. Creierul prematurului este foarte permeabil la bilirubină, a cărei depunere generează icterul nuclear, ceea ce nu se produce la adult, chiar în prezența bilirubinemiei foarte ridicate. Au fost postulate ca și pentru celelalte aspecte ale patogeniei discutate pînă aici, o varietate de mecanisme în legătură cu calea „sînge-L.C.R.-creier" sau, mai direct „sînge-creier" pentru a explica cum pot traversa virusurile „perdeaua" de celule și membrane care separă sîngele de structurile celulare susceptibile din parenchimul cerebral. Între altele, virusul poate pătrunde din sînge în L.C.R. fie trecînd prin plexurile coroide, fie crescînd și multiplicîndu-se în această formațiune. Ambele procese se petrec la nivelul capilarelor plexurilor coroide, deosebite structural de omoloagele lor din interiorul parenchimului cerebral.

O serie de studii s-au ocupat de aprecierea „scurgerii" din capilarele sanguine în L.C.R. Circulația la nivelul barierei hematolichidiene este deosebit de activă; la copii, în decurs de o zi, L.C.R. se reînnoiește de aproximativ $5\frac{1}{2}$ ori (rata medie de formare=0,35 ml/minut; volumul mediu al L.C.R., la copii între 4 și 13 ani, este de 92 ml) (114). Deși între sînge și L.C.R. pare să existe un filtru eficient (așa numita barieră hematolichidiană), puține din micile particule virale îl traversează.

Din L.C.R., traversarea celulelor meningiene sau ependimare se poate produce prin infecția acestora sau prin difuziune. Datele obținute prin imunofluorescență sînt diferite: unii sugerează o cale patentă sînge-L.C.R.-creier, dar imunofluorescența a confirmat numai invazie prin plexurile coroide.

După inocularea intraperitoneală a unei tulpini de virus gripal neuroadaptat la șoarecele sugar, infectarea masivă a ependimului a precedat infecția celulelor parenchimatoase sugerînd că virusul a diseminat direct din sînge în L.C.R. După inocularea subcutanată a virusului encefalitei japoneze la șoarece, Hamashima a dovedit creșterea virusului în plexul coroid, fără a putea stabili dacă aceasta a precedat sau nu infecția altor celule ale sistemului nervos.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența virusurilor în L.C.R. constituie un alt aspect important al patogeniei neuroinfecțiilor umane. Virusurile ECHO și Coxsackie au fost izolați destul de frecvent din L.C.R., în cursul infecțiilor sistemului nervos central. Într-un studiu (115), din 76 de bolnavi cu meningoencefalită cu $ECHO_9$, virusul a fost izolat din L.C.R. la 66. Virusurile prezente în L.C.R. provin din populațiile care se multiplică în plexurile coroide sau din cele care se replică inițial în celulele meningiene.

Un fapt deosebit de interesant, în cadrul familiei enterovirusurilor, îl constituie raritatea izolării virusurilor poliomielitice din L.C.R., la om, în contrast cu celelalte enterovirusuri (Coxsackie, ECHO). Aceasta se constată și în cercetările din țara noastră (59). Explicația populării reduse de către virusurile poliomielitice, ca și de altele (herpes simplex) a L.C.R., ar consta în posibilitatea difuzării acestor virusuri direct în parenchimul cerebral și medular pe altă cale.

La om joncțiunea sînge-creier este formată din endoteliul capilar neporos, o membrană bazală de aproximativ 450 Å grosime și dintr-un baraj virtual, fiziologic format din seria de procese de apărare, care au loc în interiorul celulelor nervoase opuse endoteliului capilar și membranei bazale, celule reprezentate predominant de astrocite. Față de posibilitatea de invadare de către virusuri a sistemului nervos central prin traversarea acestei joncțiuni „anatomice", cu investitură de „barieră", a persistat o anumită rezervă generată de însăși denumirea aceasta de barieră, deși procesul de penetrație a virusurilor prin aceste membrane și celule este dovedit. Mecanismele de pătrundere a virusurilor din vasele mici în creier sînt multiple, dar mai probabile sînt cîteva. Unul din acestea este reprezentat de transportul prin fagocite cu rezerva că leucocitele nu pot străbate în condiții normale joncțiunea hematoencefalică, ci numai în situații care-i modifică permeabilitatea (inflamație, traumatism).

Un al doilea mecanism posibil de traversare este reprezentat de procesul de replicare a virusului în celulele endoteliale ale micilor vase cerebrale și germinarea printre sau în interiorul barierei sînge-creier" (Hurst).

O a treia posibilitate este ca virusul să treacă în mod pasiv joncțiunea hematoencefalică. S-a sugerat că virusul poliomielitic poate intra în sistemul nervos central via așa-numitelor *arii de permeabilitate* (Bodian). În concluzie, posibilitatea trecerii virusurilor prin plexurile coroide și prin joncțiunea hematoencefalică, nu pare de loc nerealizabilă, mai ales în prezența unei viremii înalte, cu virioni de dimensiuni mici, structura joncțiunii sînge-creier neputînd reprezenta un obstacol serios trecerii acestora. Diseminarea hematogenă a infecțiilor virale către sistemul nervos central implică deci o serie de pași sau trepte care variază de la virus la virus și de la gazdă la gazdă.

Ajungerea unui virus la nivelul sistemului nervos central nu implică în mod obligatoriu declanșarea bolii manifeste. Pentru realizarea acesteia sînt necesare mai multe condiții: diseminarea virusului în sis-

Scanned with OKEN Scanner

temul nervos central, prezenţa celulelor susceptibile, alterarea prin infecţie a funcţiilor normale ale acestora.

Experimental, s-a evidenţiat dispersarea virusurilor în L.C.R., după inoculare intracerebrală, cu revărsare ulterioară în sînge, realizîndu-se astfel o cale inversă faţă de drumul infecţiei hematogene. Inocularea intracerebrală de virusuri capabile de multiplicare în celulele meningiene şi ependimare, a determinat infecţia masivă a meningelor sau ependimului înaintea celulelor parenchimatoase; multiplicarea virusului de-a lungul traiectului lezional de inoculare a fost absentă sau minimă.

O problemă importantă o reprezintă deplasarea particulelor virale în interiorul parenchimului cerebral. Astfel neuropilul în microscopia electronică apare ca o reţea complexă de prelungiri dendritice, axoni şi procese gliale), este evident angajat în desfăşurarea procesului de migrare a virusului în interiorul substanţei nervoase. Pentru această deplasare internă, ar exista mai multe posibilităţi: transportarea virusurilor la celulele nervoase susceptibile la infecţie prin intermediul celulelor gliale nesusceptibile; infecţia s-ar produce şi extinde prin contiguitate, virusul circulînd de-a lungul ramificaţiilor dendritice şi axonice care traversează neuropilul, ajungînd să producă infecţii aparent disparate ale neuronilor. Răspîndirea prin contiguitate este evidentă în infecţiile cu virusul herpes simplex, care în culturile de ţesuturi trece de la o celulă la alta prin traversarea membranelor citoplasmice, fără a pătrunde în spaţiul extracelular. Experimental, pe şoarece, difuzarea virusului herpes simplex prin nervii periferici către sistemul nervos central se realizează prin infectarea din aproape în aproape a celulelor endoneurale, urmată de infecţia celulelor gliale şi nervoase contigui ale măduvei spinării, trunchiului cerebral sau bulbului olfactiv. Aceeaşi diseminare, de la celulă la celulă, duce la constituirea ariilor focale de infecţie, după inocularea intracerebrală. Pentru multe alte virusuri nu a fost observată însă difuziunea de la celulă la celulă şi nu se cunoaşte încă dacă acestea se răspîndesc prin spaţiul extracelular, prin transport prin celulele nesusceptibile sau prin contiguitate inaparentă.

Gradul variabil de susceptibilitate a celulelor faţă de infecţia cu diferite virusuri (130) constituie un alt element important în patogenia infecţiilor virale ale sistemului nervos central. Experimental, la o extremă se situează virusul herpes simplex, care infectează orice tip de celulă fără nici o selectivitate, iar la cealaltă virusul rabic fix, care infectează strict anumiţi neuroni specifici. Electronooptic, virusul febrei galbene a fost găsit, la şoarece, numai în astrocite, iar reovirusul numai în neuroni.

O bază asemănătoare de interpretare poate avea aparenta predilecţie a poliomielitei pentru neuronii motori, a arbovirusurilor pentru celulele substanţei cenuşii, ca şi interesarea fără discriminare a substanţei cenuşii, cît şi a celei albe în encefalita cu herpes simplex.

Scanned with OKEN Scanner

Vulnerabilitatea selectivă constituie un factor mai important în determinarea localizării anatomice a bolii şi este probabil mai adesea corelată cu diferitele proprietăţi fizicochimice ale diverselor celule.

Susceptibilitatea celulei la infecţia cu un virus este condiţionată de îndeplinirea unei serii de activităţi. Celula trebuie să fie capabilă să adsoarbă virusul pe membrana celulară, să-l transporte în interiorul ei, traversînd membrana, să elibereze acidul nucleic şi apoi să resintetizeze sau să replice corpusculul viral sau virionul. Pentru procesul iniţial de absorbţie, prezenţa sau absenţa receptorilor pentru virus reprezintă o condiţie extrem de importantă. Aşa-numitul ansamblu sau dispozitiv receptor celular poate fi crucial în determinarea susceptibilităţii nu numai a diferitelor gazde şi ţesuturi, dar şi a aceleiaşi gazde sau ţesut la vîrste diferite. Virusurile Coxsackie (grup B) infectează cerebral numai şoarecele sugar, nu şi pe cel adult, deoarece celulele cerebrale ale şoarecelui sugar, exercită o adsorbţie mult mai activă în raport cu şoarecele adult. Activitatea dispozitivului receptor descreşte în raport cu vîrsta gazdei infectate şi pentru unele arbovirusuri ca virusul Sindbis de pildă. Susceptibilitatea poate varia, de asemenea, şi în interiorul aceluiaşi ţesut, în funcţie de prezenţa sau absenţa receptorilor pentru virusuri pe membranele celulelor care îl compun. Acest fapt este valabil şi pentru populaţiile diferiţilor neuroni în cadrul ţesutului nervos (129, 130).

Mecanismul penetraţiei virusurilor în celule după adsorbţia lor pe membrana acestora nu este în întregime elucidat. S-a presupus un proces de captare şi de înglobare a virusului în celulă (viropexie), celulele nervoase fiind şi ele capabile de asemenea proces.

Cercetări multiple au demonstrat ataşarea virusurilor animale la receptorii de membrană specifici şi transferarea lor intactă în interiorul celulelor printr-un mecanism de înglobare activă, dar nu specifică. După penetraţia virusului, celula-gazdă trebuie să posede aparatul şi sursa de energie necesare pentru a elibera acidul nucleic infecţios şi a replica apoi corpusculul viral, virionul. Nu toate celulele posedă o atare potenţă. Dar neuronii posedă aceste capacităţi în structurile morfofuncţionale din interiorul citoplasmei, îndeplinind şi această cerinţă. Cercetările asupra virusurilor rabic fix şi herpes simplex au arătat că aceste potenţe se dezvoltă numai în perikarion şi în dendrite, axonul fiind incapabil să resintetizeze virionul (probabil din cauza specializării şi diferenţierii avansate a organelelor citoplasmice).

Prezenţa şi penetraţia virusurilor în celulele susceptibile nu înseamnă numaidecît declanşarea bolii infecţioase specifice, ca unica modalitate de evoluţie, ci se realizează de fapt condiţia unei diversităţi de modalităţi evolutive. Efectul citocidal al acţiunii virusului asupra celulei nervoase, constă în liza celulei cu producerea de necroză celulară şi neuronofagie. Dar se cunosc o serie de alte modalităţi evolutive în cadrul complexului interacţional virus-celulă. Astfel, infecţia virală poate duce la disfuncţia celulară, fără a provoca liza şi distrugerea celulei, ci numai modificări patologice de intensitate mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

În alte condiţii, virusul poate induce transformări celulare de tip multiplicare exagerată şi anormală tumorală; alteori, funcţiile celulare rămîn normale, cu sau fără modificări clinice sau morfologice. O altă modalitate evolutivă este rămînerea virusului în stare de latenţă în interiorul celulelor parazitate ale sistemului nervos central (aşa-numitele infecţii cu virusuri lente sau temperate).

Îmbolnăvirea sau *boala propriu-zisă* poate să apară ca efect direct al virusului asupra celulelor nervoase infectate sau este *rezultanta tulburărilor inflamatorii secundare* sau *rezultanta unor reacţii imunologice* a gazdei faţă de o infecţie astfel inocuă. În encefalitele virale primitive, acţiunea directă a virusului rămîne elementul principal, pe care celelalte două efecte îl pot accentua. Această acţiune directă se pare că se efectuează după legea „tot sau nimic" (cel puţin după Zavadova). Determinarea ponderei cu care contribuie la declanşarea bolii efectul direct al virusului şi reacţiile secundare (inflamatorie sau imunologică) este de asemenea imposibilă, adăugînd astfel noi dificultăţi în diferenţierea encefalitelor primare de cele secundare.

Bodian a descris etapele dezvoltării lizei neuronale indusă de infecţie cu virus poliomielitic la primate. Înainte de alte modificări, apare cromatoliza în neuronul motor; în acest stadiu, vindecarea este posibilă, leziunea fiind reversibilă. După cromatoliză, urmează apoi fazele ireversibile de necroză celulară şi de fagocitoză sau neurofagie. Necroza celulară, neuronofagia şi infiltraţia perivasculară reprezintă marca encefalitei virale şi caracterizează infecţiile cu virusuri poliomielitice, arbovirusuri sau virusuri herpetice ale sistemului nervos central la om.

Boala se poate produce şi în prezenţa unor celule normale histologic, deci infecţia să nu fie urmată de liză celulară sau dimpotrivă, modificările celulare să nu fie în mod obişnuit asociate cu infecţie. De exemplu, virusul rabic determină o boală fatală, în prezenţa unor modificări patologice deosebit de sărace, ceea ce sugerează că îmbolnăvirea rezultă mai degrabă din disfuncţia decît din dezagregarea celulei.

Exemple de disfuncţie celulară cu reacţii patologice atipice se constată în infecţiile sau bolile cu „slow-virus" sau virusuri latente sau virusuri lente sau virusuri temperate. Dintre acestea, bolile kuru, scrapie şi visna sînt caracterizate printr-o incubaţie lungă, de luni şi chiar de ani, urmată de apariţia bolii subacute, care durează săptămîni şi luni. Reacţia patologică în boala scrapie este reprezentată primar prin degenerarea neuronală şi vacuolizare, fără modificări inflamatorii, iar în visna se produce demielinizare. Posibilitatea ca unele virusuri să determine boli neurologice cu evoluţie latentă au condus la reînnoirea şi extinderea speculaţiilor şi ipotezelor, ca şi a experienţelor asupra posibilului rol al virusurilor în unele boli cronice umane de etiologie necunoscută, ca scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică, boala Schilder şi panencefalita sclerozantă subacută (3, 12, 17, 24, 27, 108, 143, 187, 194).

Capacitatea oncogenă a unor virusuri s-a evidenţiat şi la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

celulelor sistemului nervos; o serie de virusuri au fost capabile să inducă la animalele de laborator o varietate de ependimoame, sarcoame şi neoplasme nediferenţiate ale meningelor şi creierului. Dar nici un virus nu a fost incriminat pînă acum în patogenia unui neoplasm cerebral primar la om.

Se pot produce *infecţii ale celulelor sistemului nervos central fără tulburări detectabile,* morfologic sau funcţional. Exemplul natural şi experimental îl constituie infecţiile şoarecelui cu virusul coriomeningitei limfocitare. Asemenea infecţii prelungite, cu celule morfologic şi funcţional normale, se pot produce probabil şi la om. Un exemplu îl poate constitui latenţa virusului varicelozossterian în ganglionii spinali. Alt exemplu de infecţie persistentă îl constituie prezenţa îndelungată a virusului rubeolic la copiii infectaţi în primele trei luni de viaţă fetală. Cu toate că virusul era prezent în L.C.R., unii dintre copii s-au dezvoltat normal din punct de vedere mintal şi neuromotor.

Reacţia perivasculară, cu infiltrat de mononucleare însoţeşte de obicei liza celulară, dar această reacţie inflamatorie nu apare totdeauna ca un răspuns secundar faţă de necroza celulară. De exemplu, în encefalita cu virus urlian la hamster se produce o reacţie perivasculară severă, fără modificări morfologice evidente ale celulelor parenchimatoase. Prin tehnica anticorpilor fluorescenţi nu s-a putut evidenţia creşterea virusurilor în celulele perivasculare sau în cele gliale subiacente. În schimb, creşterea este evidenţiată în neuroni uneori la distanţă şi morfologic aparent normal (129, 130, 132). Factorii care evocă reacţia inflamatorie în infecţia virală şi rolul celulelor mononucleare în înhibarea sau producerea bolii sînt încă în mare măsură necunoscuţi.

Progresiunea infecţiei virale către teritoriile celulare susceptibile din sistemul nervos central se intrică dinamic cu intrarea în acţiune a unor serii de *reacţii din partea organismului-gazdă.* În privinţa răspunsului inflamator la infecţia virală, Johnson (132) afirmă că experimental, nu a putut „distinge" dacă acest răspuns este o reacţie nespecifică, dacă este o reacţie imunologică specifică sau dacă este o reacţie de alt fel de tip, nedefinit încă. Waksman consideră reacţia inflamatorie neurovirotică ca imunologică, dar introduce o diferenţiere de nuanţă cantitativă şi de mare importanţă în sistematica patomorfică, între reacţia inflamatorie provocată de antigenele virale, faţă de cea generată de secţiuni sau răniri ale substanţei cerebrale, pe de o parte, şi faţă de leziunile observate în encefalomielitele alergice, pe de altă parte. Acestea din urmă sînt o dată sau de două ori mai intense decît cele prin secţiune sau rănire şi probabil, mai intense de asemenea, decît cele provocate de virusuri. Diferenţa dintre encefalita experimentală alergică şi leziunea prin secţiune este aceea dintre o reacţie imunologică autentică şi răspunsul inflamator la un traumatism banal. Mai importantă şi direct relaţionată problematicii encefalitelor virale primitive şi diferenţierii lor în celelalte grupe patogenic distincte, este considerarea reacţiei imunologice faţă de antigenele virale

Scanned with OKEN Scanner

ca un răspuns mai degrabă primar, decît ca o reacţie alergică similară celei din encefalomielita alergică.

Aşadar, *reacţia inflamatorie*, chiar dacă imunologică, îşi păstrează caracterul de primară în afecţiunile virale ale sistemului nervos. În cadrul reacţiei inflamatorii, celulele mononucleare mici, cu nuclei bazofili, acumulate perivascular sînt considerate tradiţional ca limfocite. Atît natura celulelor inflamatorii, cît şi mecanismul de mobilizare şi rolul acestora suscită încă discuţii. Cercetările actuale privind natura celulelor care formează manşoanele perivasculare permit să se afirme că acestea *nu sînt limfocite*; ele sînt de fapt *monocite*, „derivate selectiv dintr-o populaţie de celule mononucleare cu viaţă scurtă şi prin urmare sînt probabil de origine medular-osoasă" (131, 234). Aceste celule nu se divid în sînge, ci după ce au intrat în reacţia perivasculară, au aparenţa unor limfocite de mărime medie. Iniţial, ele au rol de macrofage, în perioada care precede intrarea lor în reacţia inflamatorie; o parte din macrofagele la distanţă de vase sînt derivate din celulele fagocitare ale sîngelui şi nu din microglia cerebrală. Funcţional, elementele celulare care compun manşonul perivascular sînt complet diferite de limfocite. Răspunsul inflamator la infecţia virală variază de la virus la virus şi de la gazdă la gazdă; el poate fi dramatic, cu celule polimorfe nucleare şi chiar hemoragie masivă sau, dimpotrivă, poate fi total şters sau nedetectabil, realizîndu-se astfel un întreg spectru de reacţii inflamatorii.

Sînt încă neclarificate aspecte privind determinarea factorilor care stimulează imigrarea celulelor în spaţiile perivasculare (131) şi aspecte privind declanşarea reacţiei perivasculare. Unele studii recente, au pus în evidenţă existenţa unor reacţii inflamatorii foarte intense, dezvoltate în absenţa modificărilor citopatice în celulele infectate, ceea ce infirmă afirmaţia mai veche că reacţia inflamatorie perivasculară s-ar dezvolta după producerea modificărilor citopatice în celulele din interiorul sistemului nervos central şi ar fi un fenomen secundar şi un răspuns nespecific la efectul citopatic. S-a sugerat că reacţia perivasculară din encefalitele virale poate fi excitată-declanşată şi întreţinută prin formarea şi precipitarea complexelor virus-anticorp circulante (206). Antigenele virale reacţionează cu anticorpii numai în afara celulelor infectate sau la suprafaţa lor. Numai o mică parte din anticorpi apare ca răspuns la prezenţa virionului matur, imensa majoritate formîndu-se la particule virale infectante, componente virotice neasamblate şi alte materiale determinante în constituţia şi resinteza virionului, inclusiv enzime. Elementele subvirale reprezintă o masă antigenică de peste o sută de ori mai mare decît virusul complet.

Unele virusuri — arbovirusuri şi mixovirusuri — care trăiesc în celulă numai atîta timp cît ea este încă intactă, şi care nu aşteaptă liza acesteia pentru a se elibera, par să-şi dobîndească învelişul sau pătura lor externă la suprafaţa celulei. Într-o atare situaţie, trebuie ca suprafaţa sau membrana celulară să posede arii „cu specificitatea unui antigen viral" (452).

Scanned with OKEN Scanner

Explicația formării manșoanelor inflamatorii perivasculare prin excitația indusă de prezența complexelor virus-anticorp nu acoperă întregul cîmp al mecanismelor neuropatogene virale. În modele experimentale, cu virus Sindbis și urlian, se constată dezvoltarea unei puternice reacții perivasculare, deși virionul nu este detectat în sînge (131).

Așadar, mecanismul de declanșare a răspunsului inflamator este încă neexplicat. Prin analogie cu acțiunea factorilor chemotactici, care mobilizează celulele polimorfonucleare, Johnson emite ipoteza posibilității formării colecțiilor perivasculare prin mobilizarea celulelor inflamatorii mononucleare pe calea unor mediatori chimici eliberați de celulele infectate. Pe de altă parte, această mișcare a macrofagelor în spațiile perivasculare poate reprezenta o reacție imunologică specifică, avînd în vedere că și tipul celulelor și desfășurarea în timp a reacției sînt asemănătoare răspunsului imun celular limfocito-dependent, care se produce în reacțiile de hipersensibilitate întîrziată (131).

În privința rolului procesului inflamator în structura și evoluția bolii, studiile experimentale în encefalita experimentală nu au condus la rezultate și interpretări unitare. Se pare că procesul inflamator nu pare să joace un rol major în provocarea și agravarea bolii, dar nici în ameliorarea acesteia. Un rol activ în răspunsul inflamator la infecția virală îl au, se pare, procesele imunitare celulare. Aceasta sugerează că, cel puțin în unele momente și condiții, procesul inflamator poate „să funcționeze în apărarea gazdei, mai degrabă decît de partea virusului" (131).

Răspunsul imunologic la infecție în patogenia neuroinfecțiilor virale are un rol important, ca și relațiile complexe ale acestuia cu boala propriu-zisă. Răspunsul imunologic poate să conducă la exprimarea simptomatologiei clinice sau la agravarea evoluției bolii.

Șoarecele infectat cu virusul coriomeningitei limfocitare dezvoltă infiltrații meningiene severe, care duc la moartea lui, numai după instalarea răspunsului imun. Suprimarea procesului imun prin timectomie neonatală, iradiere sau medicație imunodepresoare previne boala. La om, encefalitele sau encefalopatiile parainfecțioase sau secundare, care survin în infecțiile rujeolică, vaccinală și variceloasă, sînt suspectate ca fiind asociate cu răspunsul imun. Cu toate acestea, este nesigur dacă în aceste boli nu se produce și o invazie directă a virusului asupra sistemului nervos. De asemenea, mecanismul demielinizării perivenoase rămîne o enigmă. În concluzie, mecanismele de producere ale bolii în interiorul sistemului nervos central sînt încă în mare măsură necunoscute.

Mecanisme de apărare a organismului față de invazia virală a sistemului nervos central

Deși potențialul de contaminare, infectare și invadare a virusurilor neurotrope este destul de mare, infecțiile și îmbolnăvirile manifeste ale sistemului nervos central sînt rare. Aceasta se explică prin existența

Scanned with OKEN Scanner

mecanismelor de apărare ale organismului-gazdă (131). O parte din acestea, *bariera hematoencefalică* şi *procesul inflamator,* care cel puţin pentru unele aspecte şi condiţii ale acţiunii lor îndeplinesc şi un rol de apărare, au fost deja menţionate.

După Johnson şi Mims (128, 129), bariera hematoencefalică are o importanţă mare pentru patologia generală a afecţiunilor sistemului nervos central şi neurovirozelor în special. Aceasta deoarece căile nervoasă şi olfactivă de difuzare a virusurilor către sistemul nervos central (demonstrat experimental la om) pot servi doar ocazional ca transportoare de virus, cea mai importantă fiind calea de transport sanguină. Deşi o serie de aspecte privind această barieră nu au fost încă clarificate, totuşi este sigur rolul ei de protejare a encefalului şi a meningelor, faţă de infecţii sistematice cu virusuri neurotrope. Termenul de „barieră" este impropriu, deoarece nu poate să existe nici un fel de barieră în sensul curent de structură anatomică limitantă şi nici chiar în sens funcţional.

Este însă sigur şi dovedit că virusurile nu au acces direct şi facil din curentul sanguin către sistemul nervos central. Procesul inflamator are, de asemenea, cel puţin în unele momente ale evoluţiei infecţiei, un rol de protecţie faţă de agresiunea neurovirală.

În organism, mai există o serie de mecanisme, cu funcţie principală de apărare în calea răspîndirii virusului în economie. Dintre acestea, *anticorpii specifici* au fost consideraţi drept mecanismul major de apărare faţă de infecţie; totuşi creşterea titrului anticorpilor circulanţi este de obicei prea lentă pentru a determina sistarea unei infecţii virale primare. În mod cert, anticorpii au un rol important în prevenirea reinfecţiei, ca şi în limitarea cursului bolii.

Interferonul este un alt element de apărare deosebit de important; este format rapid de către celulele individuale afectate sau ale ţesutului infectat de virus. Interferonul nu neutralizează virusul, dar interferează secvenţa obişnuită a ciclurilor care concură la resintetizarea de virus de către alte celule sau grupe de celule neparazitate şi deci neinteresate direct. În culturi de ţesuturi şi în leziunile localizate, ca în reacţiile vaccinale de pildă, interferonul are un rol efectiv în inhibarea replicării virale. Dezvoltarea rezistenţei la infecţiile cu virusuri din grupul Coxsackie B la şoarece, pe măsura înaintării în vîrstă, coincide cu producţia mai mare de interferon (Heineberg).

Este posibil ca interferonul să contribuie la persistenţa unor virusuri în creier (virusul de Kemerovo poate persista mult timp în encefal, fără manifestări clinice evidente, deoarece induce formarea locală de interferon, care reduce mult extinderea leziunilor histopatologice) (147). Interferonul, eliberat de celulele primar formatoare, poate circula şi ajunge în diferite organe (aşa-numite organe-ţintă, între care şi creierul), conferindu-le acestora protecţia faţă de infecţii ulterioare. S-a indus formarea de interferon endogen la şoareci, prin injectare intravenoasă de virus Newcastle, obţinîndu-se un efect protector faţă de inocularea intracerebrală ulterioară cu virusul encefalo-

Scanned with OKEN Scanner

miocarditei. Prin doze mari de interferon, Finter a reuşit protejarea şoarecelui de encefalita cu virus Semliki Forest. Totuşi multe cercetări nu au dovedit eficacitatea interferonului endogen sau a celui exogen în infecţiile virale sistemice.

Inhibitorii nespecifici ai virusurilor, care există în serul normal şi în secreţii (ca de ex., lizozimul), ca şi *inactivarea prin căldură* a virusurilor trebuie să fie incluse în seria elementelor de apărare ale organismului.

După Johnson şi Mims, *mecanismele de apărare de la nivelul celular* sînt probabil de cea mai mare importanţă în limitarea difuzării virusurilor către sistemul nervos central. *Sistemul reticuloendotelial* reprezintă o barieră majoră în calea diseminării infecţiei. *Macrofagele*, mobilizate la nivelul porţii de intrare iniţiale, pot îngloba virusul lichidînd infecţia, înainte ca viremia să se dezvolte. *Absenţa punctelor receptoare* pe suprafaţa celulelor-gazdă sau prezenţa unor *mecanisme care determină insusceptibilitatea celulelor* în teritoriile de creştere sau de multiplicare extracelulară a virusului, la locul de penetraţie în sistemul nervos central sau în interiorul sistemului nervos central însuşi, formează elemente de apărare împotriva infecţiei. Chiar şi *aranjamentul* anatomic compact al celulelor nervoase constituie un obstacol fizic în diseminarea virusului.

La om, *encefalita virală este rară*, deşi potenţialul de invadare este ubiquitar; poate numai cînd toate liniile de apărare umorale şi celulare sînt aliniate inexact, virusul poate găsi acces către celulele susceptibile din creier (129, 130, 131, 132).

Din această prezentare, rezultă, ca o *concluzie* personală, aplicabilitatea unor modele şi scheme cibernetice în domeniul patogeniei infecţiilor virale (şi nu numai virale) ale sistemului nervos central. Tot dintr-un punct de vedere personal, am introdus aci şi considerente de ordin genetic (în primul rînd genotipice, fără a neglija şi pe cele legate de fenotip), care reprezintă o condiţie primordială în potenţializarea unei eventualităţi virtuale de declanşare a unei encefalite virale primitive la unii şi nu la alţii, la puţini şi nu la toţi indivizii infectaţi.

Criteriul clinic în caracterizarea encefalitelor acute primitive virale

Polimorfismul clinic al encefalitelor virale primitive rămîne mult în urmă ca posibilităţi de diferenţiere, în raport cu multitudinea de agenţi etiologici. Virusuri diferite pot determina tablouri clinice asemănătoare, dacă nu identice, greu de diferenţiat numai pe baza simptomatologiei.

În imensa majoritate a cazurilor, medicul este obligat să elaboreze un diagnostic cel puţin orientativ şi prezumptiv de encefalită virală primitivă, exclusiv pe baza manifestărilor clinice, de multe ori în absenţa chiar a datelor epidemiologice. Din această cauză, îşi păstrează interesul preocuparea de a se încerca formularea diagnosticului orientativ de encefalită primitivă pe baza simptomelor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Eforturile de sistematizare a simptomatologiei clinice generale în encefalitele primitive virale, în raport cu etiologia, au fost și sînt numeroase. Cît se poate realiza în această tentativă pe care o urmărește și încercarea de față, rămîne să confirme tot datele privind izolarea agentului patogen și datele serologice, pe baza cărora se stabilește certitudinea relației simptomatologie clinică-infecție virală encefalitică.

Posibilitățile de construire a acestei relații sînt variabile. În primul rînd, în cadrul encefalitelor virale, primitive, ca și în domeniul altor neuroviroze, există un mare număr de *infecții inaparente*; în cazul acestora, de departe cele mai frecvente, unul din termenii corelației propuse este absent. După Webb și Smith (236), proporția infecțiilor inaparente variază de la 99,9 %, pentru poliomielită și encefalită japoneză, la 90 %, pentru encefalitele americane. Marea proporție de forme inaparente este determinată de calitatea, cantitatea și virulența virusului, ca și de gradul de imunitate generală a populației, de condițiile speciale de mediu și de rezistența constituțională individuală sau a populațiilor. Cunoașterea acestor forme clinice, cu mare importanță epidemiologică, avînd o contribuție însemnată în procesul de imunizare activă infraclinică a populației și de variabilitate a agentului patogen, s-a extins pe măsura dezvoltării și perfecționării tehnicilor virusologice și serologice. Clinic, ele reprezintă un domeniu mut în faza lor acută, fără a fi exclusă exteriorizarea clinică la distanță, în etapa sau forma subacută și cronică a bolii, ceea ce justifică în plus stăruința cu care sînt cercetate actualmente. Așa ar fi, de exemplu, encefalita von Economo, care s-ar manifesta actualmente în special în forma cronică, parkinsonismul postencefalitic, cu absența exprimării stadiului acut. Este posibil ca formele inaparente să fie sesizate prin electroencefalografie sau prin alte metode (gammaencefalografia, scintigrafia cerebrală).

Alături de formele inaparente, o proporție însemnată (25 %) este reprezentată de *formele abortive,* care se opresc la primă fază a evoluției clinice. Rareori, acestea sînt însoțite de simptome care ar putea orienta diagnosticul către o encefalită, cum ar fi fenomene moderate de alterare a conștienței, somnolență, obnubilare, dezorientare, delir. Cel mai adesea, formele abortive se rezumă la o stare febrilă, însoțită de rău general, cefalee, meningism, catar al căilor respiratorii superioare, completînd uneori prin prezența mialgiilor și a senzației de curbatură așa-numitul aspect gripal. Alteori, primează tulburările gastrointestinale (inapetență, grețuri, vărsături, diaree). Lichidul cefalorahidian rămîne adeseori normal. După o evoluție de cîteva zile, fenomenele morbide se șterg și dispar. S-au descris și forme limită, în care bolnavul se simte rău cîteva zile, dar nu prezintă febră, nici alte tulburări care să sugereze vreo suferință cerebrală. Formele clinice abortive corespund prin excelență fazei viremice a encefalitelor primitive; ele pot da unele indicații diagnostice mai consistente, dacă sînt însoțite de semne topice (ptoză ușoară, diplopie fugace, modificări ale

Scanned with OKEN Scanner

reflexelor osteotendinoase, semne de iritație meningiană) sau dacă apar într-un context epidemiologic cunoscut.

Posibilități diagnostice la fel de reduse, oferă și *formele fruste*, caracterizate prin benignitate, fiind adeseori purtate pe picioare. Febră minimă, semne de iritație meningiană discrete (sau chiar absente), deși L.C.R. prezintă în general modificări (cel puțin o pleiocitoză moderată), constituie modesta lor semnătură clinică. Traseul EEG relevă adeseori tulburări cu apariție de unde lente difuze sau sistematizate (30, 50). Ceea ce le deosebește de forma abortivă, este intrarea lor mai adîncă în evoluția clinică, extinzîndu-se în cazul encefalitelor bifazice și în faza a doua a acestora, cu păstrarea aceluiași caracter puțin pronunțat al simptomatologiei. Valoarea în orientarea diagnosticului depinde tocmai de gradul de exprimare, în această a două fază, a manifestărilor neuroencefalitice. Formele fruste sînt mai frecvente în focarele naturale de infecție.

Așa-numitele *forme atipice* implică o problematică mai complexă, deoarece atipia se poate manifesta față de o diversitate de elemente și faze clinice și acestea fac mai dificil diagnosticul pe baza simptomatologiei. În cadrul acestora, diverși autori sistematizează următoarele forme clinice: forma cu paralizie bulbară; forma care debutează prin tulburări medulare, alterările conștienței și tulburările psihice survenind ulterior; forma consecutivă unui traumatism grav (67), care se situează de fapt la granița cu encefalopatia traumatică. Tot aici, am putea adăuga forma de encefaliță pseudotumorală.

Întîlnită frecvent este forma *meningiană*, în care domină sindromul meningian, uneori cu fenomene de edem cerebral, cu modificări ale L.C.R. traduse în creșterea numărului elementelor celulare de la 7—15 pînă la 100—200/mm^3, excepțional 1 500 de celule, cu ușoară creștere a proteinelor (30, 31, 79, 105, 106). Pleiocitoza cedează încet, uneori în 4—7 săptămîni, persistînd cîteodată mai multă vreme o disociație albuminocitologică. Această persistență a modificărilor L.C.R., mai îndelungată decît într-o meningită seroasă propriu-zisă, poate constitui uneori un criteriu de orientare spre diagnosticul de encefalită. Electroencefalograma ar putea adăuga date prețioase. Simptomatologia de interesare a sistemului nervos central este frustă, motiv pentru care unii cercetători asimilează forma meningiană cu forma frustă a encefalitelor. Manifestările neuropsihice sînt mai degrabă expresia unei tulburări funcționale, decît a unor leziuni topice. Se remarcă uneori un grad de disfuncție cerebrală, exprimată prin tulburări mintale ușoare și prin modificări EEG. Prezența acestora, ca și relativa persistență a modificărilor în L.C.R., ar pleda în favoarea diagnosticului de encefalită. Grinschgl împarte formele meningiene ale encefalitelor în *forme aparalitice* (numai modificări meningiene) și *forme meningiene preparalitice*. În această formă preparalitică s-au semnalat ușoare pareze trecătoare, dureri musculare și scăderea reflexelor osteotendinoase. Prezența tulburărilor neuropsihice atrage mai insistent atenția către existența unui proces encefalitic. Chiar simplul meningism, manifestat

Scanned with OKEN Scanner

numai prin creşterea moderată a tensiunii L.C.R., citologia rămînînd normală, poate constitui uneori expresia estompată a unei encefalite. De altfel, într-o proporţie însemnată de encefalite, nu se constată modificări semnificative ale L.C.R.

Relaţia strînsă dintre meningită şi encefalită realizează forma de *meningoencefalită*. În general, afectarea encefalului antrenează modificări din partea meningelor, reversibilitatea procesului fiind de asemenea valabilă. Dacă interesarea meningiană se traduce prin instalarea sindromului meningian şi prin modificările patologice ale L.C.R., tulburările fruste encefalice ar putea fi relevate în primul rînd prin EEG sau alte metode de explorare paraclinică mai avansate. Nu rareori, se observă extinderea procesului la nivelul inferior al sistemului nervos central, ca în aşa-numitele encefalite centro-periferice (State Drăgănescu) (79).

Toate aceste forme, în care afectarea encefalului este abia sau deloc exprimată în faza acută a îmbolnăvirii, le-am putea îngloba în cadrul cuprinzător al formei de *encefalită la limita diagnosticului clinic imediat*, pe care ne-am permite s-o individualizăm ca atare şi să-i subliniem importanţa complexă. Fapte de observaţie au arătat că mulţi bolnavi, diagnosticaţi ca meningite cu L.C.R. clar, au prezentat în cursul fazei acute a bolii sau după luni şi ani, alterări de E.E.G. şi chiar semne manifeste tardive, sechelare, de encefalită. Gray (107), pe 530 de bolnavi cu meningită virală, a constatat o proporţie însemnată de forme clinice, cu manifestări encefalitice temporare. Necesitatea decelării precoce, în faza acută, a elementelor care să sugereze diagnosticul real de encefalită se impune în asemenea cazuri.

Din punct de vedere al evoluţiei clinice a encefalitelor se recunosc *forme acute, subacute* şi *cronice*. Deocamdată, se impune limitarea la formele acute ale encefalitelor primitive virale, întrucît drumul pe plan clinic de la simptomatologia subacută şi cronică la presupunerea agentului etiologic al fazei acute ridică mari dificultăţi.

În toate formele clinice, de primordială importanţă este izolarea agentului viral cauzal şi confirmarea prin investigaţii serologice a rolului etiologic, indubitabil în declanşarea bolii respective.

Cercetările virusologice din ultimii ani au adus un aport serios în diagnosticul acestor afecţiuni şi se va putea realiza şi mai mult pe măsura creşterii şi înmulţirii laboratoarelor specializate. Un „repros" care se aduce laboratoarelor virusologice se referă la timpul îndelungat care se scurge de la recoltarea şi trimiterea produselor patologice pînă la primirea rezultatelor de laborator, ceea ce face să se temporizeze precizarea diagnosticului, cel mai adesea mult peste durata spitalizării bolnavilor respectivi. Într-adevăr, unele investigaţii virusologice sînt deosebit de laborioase, dar în ultimul timp s-a realizat reducerea timpului necesar pentru prezentarea primelor date etiologice, cel puţin prezumtiv-orientative, privind o serie de boli virale (gripa, infecţii respiratorii etc.). Progresele în acest sens sînt mai slabe în domeniul encefalitelor virale. Dar chiar şi atunci cînd diagnosticul etiologic se con-

Scanned with OKEN Scanner

firmă tardiv, nu se poate contesta utilitatea acestor investigaţii atît în privinţa corelaţiilor retrospective cu simptomatologia clinică a bolnavului, care ar putea permite relevarea unor manifestări patologice, mai particulare în raport cu prezenţa şi incriminarea unui anumit virus, cît şi pentru raţiuni de ordin epidemiologic.

O altă categorie de dificultăţi rezultă din faptul că recoltarea produselor patologice nu se face totdeauna în momentul cel mai potrivit şi cît mai precoce (spălătura nazofaringiană, sîngele, L.C.R.) iar transportul acestora nu se efectuează rapid şi în condiţii corespunzătoare.

Studiile serologice oferă date preţioase în prezumarea şi confirmarea etiologiei encefalitelor. Decelarea unor titruri crescute, dar mai ales creşterea dinamică a titrului diverşilor anticorpi constituie actualmente metode la îndemîna multor laboratoare (72, 73, 74, 76, 77, 78, 80).

Contribuţii importante în diagnosticul pozitiv al encefalitelor pot aduce, de asemenea, *modelele experimentale* pe animale. După Jabotinski, s-ar putea distinge diferitele tulpini virale din acelaşi grup serologic pe baza distrucţiei selective a anumitor grupe de nuclei cerebrali, iar morfologia incluziilor intranucleare ar uşura identificarea agentului etiologic.

Colaborarea clinicianului cu virusologul, cu epidemiologul şi cu anatomopatologul îmbogăţeşte experienţa fiecăruia şi creşte certitudinea diagnosticului.

Aşadar, tentativa de trecere de la manifestările clinice la elaborarea unui diagnostic etiologic îşi restrînge sfera la encefalitele exteriorizate printr-o simptomatologie suficientă, care să permită orientarea spre localizarea de organ a leziunii. Chiar în realizarea acestui prim pas, dificultăţile de diagnostic sînt mari în formele abortive, fruste, meningiene, atipice sau în perioada de debut a bolii. Dificultăţile sînt cu atît mai mari în cazurile sporadice sau la început de epidemie. Nu trebuie să se aştepte de la examenul clinic o soluţie definitivă în problema diagnosticului unei encefalite, ci numai o indicaţie orientativă, care urmează a fi confruntată cu datele examenelor paraclinice, biologice, virusologice, serologice şi epidemiologice (10, 30, 31, 34, 100).

Elemente de diagnostic diferenţial al encefalitelor acute primitive virale

Simptomatologia variată şi multitudinea formelor clinice ale encefalitelor virale primitive acute umane pretează la o gamă întinsă de diagnostice diferenţiale, corelativ cu polimorfismul clinic, stadiul de evoluţie, intrarea în faza neuroclinică manifestă şi cu predominanţa în tabloul clinic a anumitor simptome sau sindroame. O serie de linii diferenţiatoare au fost schiţate în cuprinsul capitolelor anterioare, iar altele vor fi prezentate în cele următoare. În dorinţa de a detaşa

Scanned with OKEN Scanner

cît mai pregnant cadrul encefalitelor „adevărate" și de a conserva mereu intacte limitele acestui domeniu, considerăm de primă importanță diferențierea de encefalopatiile, în primul rînd acute, asupra cărora s-a insistat suficient. Incursiunea de față are doar sarcina de a sublinia cîteva situații mai speciale.

Evoluția bifazică și însoțirea de paralizii impune diferențierea de *poliomielită,* care devine foarte dificilă în prezența formelor de encefalită cu paralizii inseparabile de cele poliomielitice sau a formelor de poliomielită spinale ascendente sau bulbospinale. În encefalite, cefaleea este mai atroce, sindromul meningian este mai accentuat, tulburările cerebrale și extrapiramidale sînt caracteristice, iar grețurile și vărsăturile mai frecvente; retenția de urină este mai rară decît în poliomielită. Paraliziile ating mai ales persoanele adulte, spre deosebire de cele poliomielitice, care sînt mai frecvente la copii; atrofiile și mai ales reducerea forței segmentare sînt mult mai accentuate în poliomielită; în encefalită mușchii agoniști și antagoniști sînt interesați în grad egal, în timp ce în poliomielită sînt afectați în special agoniștii. Diagnosticul diferențial cu poliomielita a devenit mai puțin actual, dată fiind dispariția epidemiilor de poliomielită.

În special în encefalitele pseudotumorale se face diagnosticul diferențial cu *tumorile cerebrale* sau cu *procesele expansive intracraniene.* De asemenea, se impune uneori diagnosticul diferențial cu *abcesele cerebrale, revărsatele subdurale, meningitele închistate* și *plăcile leptomeningiene,* mai ales în prezența unei antibioticoterapii incomplete sau inadecvate.

În sfîrșit, în aceeași ordine de idei, se înscriu *malformațiile congenitale cerebrale,* mai ales vasculo-cerebrale, ale copiilor, dar și ale tinerilor și adulților, *boala cerebrovasculară „moyamoya"* a autorilor japonezi, ca și complexul patomorfic generat de așa-numita *vascularită cerebrală bacteriană,* exteriorizată prin apariția bruscă a disfuncțiilor cerebrale focale în timpul unei infecții bacteriene parameningiene. Uneori, vascularita cerebrală se asociază cu infecții pirogene ale sinusurilor paranazale, ale urechii medii sau ale pielii capului. De asemenea, se pretează deseori la diagnosticul diferențial cu encefalita, cazurile de *tromboflebită a sinusului cavernos, empiemul subdural deschis.* În aceste afecțiuni, manifestările clinice sînt frecvent focalizate și mai rar difuze.

Deosebit de important este diagnosticul diferențial cu *meningita bazilară tuberculoasă,* a cărei componentă encefalitică este mai totdeauna prezentă, ca și cu *tuberculomul,* înlocuitor de spațiu cerebral. Anamneza, evoluția mai îndelungată, prezența altor focare tuberculoase în organism, scăderea clorurilor și a glucozei în L.C.R., transează deseori diagnosticul. În cazurile în care persistă îndoieli, este recomandabil ca pînă la precizarea diagnosticului să se aplice tratamentul antituberculos, în general bine tolerat în encefalitele cu arbovirusuri.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalitele care prezintă comă veritabilă (trebuie deosebită de hipersomnie, negativism, mutism akinetic etc.) impun diferenţierea lor de *alte come:* uremică, diabetică, hipoglicemică, hepatică, toxică, comoţională, prin accidente vasculare cerebrale etc. De asemenea, pretează la confuzie cu encefalitele şi *intoxicaţiile acute* cu fenotiazine sau cu substanţe organofosforice.

Un diagnostic diferenţial trebuie să fie realizat în sînul encefalitelor virale primitive acute, axat în primul rînd pe varietatea etiologică a acestora.

Encefalitele prin excelenţă primitive acute, adică cele cu arbovirusuri trebuie diferenţiate de *encefalitele de incubaţie,* care apar în ultima parte a incubaţiei sau la începutul invaziei unor boli infecţioase acute infantile (rujeolă, varicelă, parotidită epidemică).

În sfîrşit, rămîne de rezolvat problema foarte vastă de diferenţiere a diferitelor encefalite cu arbovirusuri, faţă de encefalitele primitive de alte etiologii, ca şi faţă de cele secundare. În perioadă de epidemii şi în sezon de encefalite cu arbovirusuri trebuie să fim rezervaţi în privinţa formulării diagnostice de febră, „de insolaţie" sau „prin epuizare fizică" acestea putînd reprezenta de fapt tot atît de bine, afectări virale ale encefalului.

Neuroinfecţii acute determinate de arbovirusuri

Arbovirusurile deţin primul loc în etiologia encefalitelor primitive acute, autentice sau adevărate. În sînul meningitelor seroase acute propriu-zise, cel puţin în Europa şi ţara noastră, cele cauzate de arbovirusuri se află pe unul din planurile secundare, iar parte din ele reprezintă de fapt forma meningiană a unei encefalite.

Aşadar, expresia clinică cea mai autentică, cea mai frecvent întîlnită şi de cea mai mare importanţă a neuroinfecţiilor umane arbovirale este *encefalita.*

Consideraţii generale asupra arbovirusurilor

Denumirea de arbovirusuri rezultă din primele litere ale celor două cuvinte: *arthropod-borne* (generate de artropode) mai precis spus: „virusuri în al căror ciclu de transmitere la vertebrate este obligatorie prezenţa unui artropod hematofag" (76). Arbovirusurile au fost definite astfel de către experţii O.M.S. într-unul din rapoartele tehnice recente (177): „virusuri care persistă în natură, în totalitate sau în mare parte, graţie transmiterii biologice de către artropodele hematofage la gazde vertebrate sensibile; ele se multiplică şi provoacă o viremie la vertebrate, proliferează în ţesuturile vectorului artropod şi sînt transmise la un nou vertebrat de artropodul înţepător după o perioadă de incubaţie extrinsecă". Ciumakov propune o altă definiţie: „arbovirusurile sînt agenţi virali care provoacă zoonoze şi care, atunci cînd circulă în focare naturale de infecţie, sînt transmise mai mult sau mai puţin re-

Scanned with OKEN Scanner

gulat de artropode, dar pot fi transmise în unele cazuri şi prin alte mecanisme".

Caracteristicile arbovirusurilor, în raport cu criteriile generale de clasificare ale virusurilor, au fost cuprinse în tabelul XXI. Arbovirusurile au, în general, dimensiuni mici (40—60 mμ în grupa A; 30—40 mμ în grupa B), conţin ARN, sînt sensibile la acţiunea cloroformului, dezoxicolatului de sodiu şi eterului; marea majoritate a arbovirusurilor posedă capacitatea de hemaglutinare; se propagă în serie prin inoculare intracerebrală la şoarecele nou-născut, animalul de experienţă cel mai sensibil.

Criteriile de clasificare şi de nomenclatură ale arbovirusurilor au variat în decursul ultimelor două decenii. În 1952, s-a propus o clasificare pe baza structurilor antigenice; în 1954 au fost sistematizate pe criteriul reacţiilor serologice în două grupe mari A şi B (76). Ulterior, s-a descris şi grupa C, apoi grupele D şi E.

Astăzi se cunosc peste 270 de arbovirusuri, clasificate în 28 sau, după unii, în 30 de grupe, o bună parte rămînînd neclasificate (etichetate ca virusuri *singleton*). În cadrul unor grupe, s-au diferenţiat subgrupe între care există relaţii antigenice foarte strînse (de ex., subgrupa arbovirusurilor encefalitei de căpuşe) (76).

Principalele grupe recent stabilite (177) sînt următoarele: A, B, supergrupa Bunyamwera (conţine ca grupe principale: C, Bunyamwera, Bwamba, California, Simbu, Capim, Guama, ca şi arbovirusuri nedefinite sau neatribuite, între care grupele anopheles A şi B, Kemerovo, Nyando, Piry, Phlebotomus). Grupa arbovirusurilor California este compusă din 11 tipuri, 9 izolate în emisfera vestică şi 2 în cea estică, între care şi virusul Tahyna. Arbovirusurile neclasificate mai importante sînt virusurile care determină: febra de căpuşe de Colorado, febra văii Rift, febra hemoragică de Crimeia. În privinţa formei, datele electronooptice arată că arbovirusurile se prezintă morfologic sub trei forme principale: particule sferice cu diametrul sub 70 mμ şi posedînd o membrană sau un înveliş exterior cu o structură filamentos-neregulată (de ex., virusul encefalitei ecvine de Venezuela); particule cu simetrie cubică cu diametrul mai mare de 70 mμ şi membrană cu aranjament regulat, geometric al structurii de suprafaţă, sugerînd prezenţa de capsomeri dispuşi regulat (de exemplu, virusul Powassan şi al pestei ecvine); particule în formă de bastonaş, prezentînd o simetrie spiralată sau helicoidală (de ex., virusurile denga şi al stomatitei veziculoase). Structural arbovirusurile se compun dintr-un nucleoid înconjurat de o nucleocapsidă cu simetrie cubică sau elicoidală (46, 177). Pot fi cultivate în anumite culturi de ţesuturi şi pe oul embrionat. Dau naştere la anticorpi specifici: neutralizanţi, fixatori de complement şi hemaglutino-inhibaţi. Din cele 270 de tipuri, numai 75 au fost corelate cu îmbolnăviri umane; un număr şi mai mic însă este manifest encefalitogen. Arbovirusurile care determină encefalite sînt cuprinse în grupul A, B şi California.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalite acute primitive cu arbovirusuri

În cadrul encefalitelor virale primitive umane, grupul central care reţine în mod deosebit atenţia actualmente, îl constituie *encefalitele determinate de virusuri transmise prin artropode,* encefalitele virale primitive cu arbovirusuri, cu arie de răspîndire extinsă pe mari regiuni ale globului pămîntesc.

Encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe

Din marele număr al encefalitelor cu arbovirusuri, de importanţă directă pentru practica medicală de la noi, sînt acelea care au fost observate în ţara noastră şi în zona geografică limitrofă, ceea ce justifică prezentarea mai amplă a simptomatologiei lor. Vom prezenta mai întîi tabloul clinic general al „complexului" encefalitei centroeuropene cu virus de căpuşe, cu cele două modalităţi de transmitere (prin muşcătură de căpuşe şi prin lapte).

Encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe transmis prin muşcătura căpuşei

Incubaţia acestei encefalite este, în medie, de 7—15 zile (117). Evoluţia bifazică a bolii a fost remarcată în 75 % din cazuri. *Debutul* este cel mai adesea acut, cu frison, febră, cefalee pronunţată, uneori cu prostraţie. Unii bolnavi se plîng de dureri articulare şi ale coloanei vertebrale sau de senzaţie de greutate în membrele inferioare; alţii prezintă tulburări gastrointestinale sau simptome catarale rinofaringiene. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută.

Funcţiile hepatice ar fi adeseori alterate, cu excepţia cazurilor benigne; se constată albuminurie şi azotemie trecătoare şi leucopenie moderată, care la începutul fazei următoare, trece în leucocitoză.

Faza viremică durează în medie 4—7 zile, maximum 15 zile; L.C.R. în această fază ar fi întotdeauna normal (79, 117). Simptomatologia este uneori atît de puţin pronunţată, încît bolnavii îşi continuă activitatea obişnuită, ceea ce influenţează defavorabil evoluţia manifestărilor neurologice din faza a doua.

Perioada de afebrilitate denumită şi *stadiu intercalar* care urmează după faza viremică, durează 8—10 zile. În acest timp, unii bolnavi se simt ca şi vindecaţi, dar cei mai mulţi acuză o stare de slăbiciune şi de obosire rapidă.

Faza nervoasă sau *neurologică* sau *encefalitică propriu*-zisă este faza a II-a a bolii, care debutează brusc, cu frisoane, hipertermie, cefalee atroce frontală şi retrooculară, fotofobie. La simptomatologie se adaugă diplopie, greţuri, vărsături, ameţeli, hipoacuzie, tremurături (mai ales statice, dar şi intenţionale) ale mandibulei, bărbiei, limbii, membrelor superioare; vorbire tremurată; uneori hipotermie, colaps, la copii convulsii. Psihicul este întotdeauna alterat, dar în grade diferite; bradipsihic sau încetinire a ideaţiei, afazie temporară, dezorientare,

Scanned with OKEN Scanner

confuzie mintală, delir, halucinații, hipersomnie, inversare a ritmului nictemeral. Coma este mai rar întîlnită; numai cazurile cele mai severe, adesea mortale, intră în comă. Se constată diferențe cantitative de severitate, intensitate și durată ale aspectului clinic al fazei nervoase, în raport cu diferitele teritorii geografice; de asemenea, intensitatea semnelor meningiene este foarte inegală.

Simptomatologia polimorfă a fazei nervoase a encefalitei centro-europene cu arbovirusuri s-a sistematizat în ultima vreme de către diferiți cercetători într-o varietate de forme clinice (30, 34, 79, 117). Dintre acestea se pot reține forma encefalitică și forma encefalomielitică.

Forma encefalitică, la începutul fazei a doua, prezintă manifestările corticale pe primul plan în simptomatologie, predominanța lor putînd dura o zi sau numai cîteva ore. A doua zi, pe prim plan, trec tulburările extrapiramidale, cerebeloase sau de afectare a trunchiului cerebral. Relativ caracteristic este sindromul cerebelos, cu manifestări neocerebeloase: hipermetrie și adiadococinezie. Atingerea mezencefalului se exprimă prin tulburări ale reflexelor pupilare, pareză a convergenței prin lezarea nucleului nervului oculomotor comun, halucinații pedunculare cu microzoopsii, fără componentă emotivă. Prezența sindromului bulbar se trădează mai ales prin tulburări respiratorii (tahipnee, respirație superficială), variații rapide ale pulsului (bradicardie la început, tahicardie mai tîrziu sau alternanța lor), oscilații bruște ale tensiunii arteriale, hiperemie alternînd cu paloarea feței. Frecvența cu care se întîlnește acest sindrom în encefalita de căpușe este variabilă; el apare mai frecvent în Austria, decît în Cehoslovacia și Iugoslavia. Sindroame bulbare grave apar mai ales la bătrîni și la copiii mici.

Leziunile nervilor cranieni, și mai ales paraliziile de facial pot să apară din prima zi a fazei encefalitice sau, dimpotrivă, își fac apariția tîrziu, după căderea febrei, prezentînd mari variații individuale. S-au notat: tulburări de miros (disosmie); papilită optică urmată uneori de atrofie papilară și amauroză; interesarea oculomotorului comun (ptoză unilaterală sau bilaterală) mai frecventă decît a oculomotorului extern; hiperestezie sau hipoestezie pasagere ale trigemenului senzitiv și semne de suferință din partea trigemenului motor; lezări ale perechii a VIII-a (hiperacuzie sau surditate, care rămîn ca sechele). Nistagmusul este frecvent, dar dispare mai tîrziu. Parezele perechilor a IX-a și a XI-a, exteriorizate prin disfagie, disartrie și rinolalie sînt în general ușoare și temporare, cu excepția cazurilor mortale, în care lezarea profundă a acestor perechi de nervi cranieni se manifestă clinic mult mai sever.

Interesarea substanței albe se evidențiază mai ales printr-o simptomatologie piramidală. Parezele și paraliziile centrale grave și permanente sînt rare. De asemenea, apar rar tulburări excitomotorii (contracții coreice, mioclonii sau hemibalism), spre deosebire de encefalita de căpușe din Extremul Orient. Rareori apar accese epileptice, deși

Scanned with OKEN Scanner

destul de frecvent faza neurologică este inaugurată la copii prin paroxisme epileptice sau convulsii. Tulburările sfincteriene, incontinența și retenția de urină apar rareori, chiar în formele grave.

Psihozele pronunțate ca și tablourile de rigiditate de decerebrare sînt considerate rare. Asperger afirmă că toate formele de psihoze și reacții psihotice, reprezentînd cele mai variate aberații ale inteligenței, sferei voliționale active și ale emotivității și afectivității, pot să apară în encefalite; el corelează însă, ca și Rett (193), tulburările postencefalitice și cu predispoziția individuală.

Forma encefalomielitică, pe lîngă simptomele encefalitice și meningiene, care nu lipsesc aproape niciodată, prezintă paralizii spinale de tip flasc, combinate cu atrofii musculare dureroase, cu cîteva zile înainte de instalarea lor. Paraliziile sînt întotdeauna asimetrice, de obicei rizomelice, interesînd mai frecvent membrele inferioare (segmentele L_2—L_4). Vîrsta cea mai atinsă este de 30—50 de ani, perioada muncii fizice maxime, efortul fizic constituind un factor favorizant. La copii, paralizia flască cu atrofie apare mult mai rar. Sexul masculin este mult mai frecvent afectat. Obiectiv, se constată diminuarea reflexelor osteotendinoase și chiar abolirea lor în teritoriile interesate, ele fiind exagerate la membrele neatinse. Reflexele cutanate abdominale sînt normale. Tulburările de sensibilitate sînt foarte rare și trecătoare. Spre deosebire de poliomielită, forța musculară se păstrează relativ bună, chiar în atrofiile grave, care de obicei predomină la membrul superior drept, corelativ solicitării crescute a acestuia în efortul fizic. Atrofiile membrelor superioare pot să se asemene mult cu cele poliomielitice. În poliomielită, paralizia apare mai frecvent la membrele inferioare, afectează de predilecție copiii, interesează un număr mai mare de segmente, iar deficitul motor este mai mare, ceea ce o diferențiază de encefalita de căpușe, în care paraliziile membrelor nu au fost semnalate la copii (31, 34). În cazul localizării mai rare, la membrele inferioare, în encefalita centroeuropeană sînt interesați mușchii psoas-iliac și cuadriceps. Paraliziile flaște cu atrofii musculare pot să apară la începutul fazei nervoase, după căderea febrei sau abia la începutul convalescenței.

Leziunile medulare predomină în substanța cenușie, în coarnele anterioare și laterale generînd: simptome vasomotorii, piele marmorată, tulburări sudorale și ale reflexului pilomotor, ca și dureri de tip cordonal și radicular, disurie cu retenție temporară de urină.

Sindromul Landry, mai frecvent în encefalita cu virus de căpușe din Extremul Orient, a fost semnalat și în encefalita centroeuropeană. S-au mai descris tablouri clinice care imită scleroza laterală amiotrofică (79, 80).

Encefalita cu virus de căpușe transmis prin lapte

Trăsătura esențială pentru această encefalită o constituie apariția „explozivă" concomitentă, de îmbolnăviri în colectivități sau în familii.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea tabloului clinic este variabilă, dar predomină formele benigne.

Epidemia din 1951, din Roznava (Cehoslovacia) a constituit experienţa cea mai importantă în zona Europei centrale. În această epidemie, *incubaţia* a fost de 10—14 zile. Febra din *primul stadiu* a durat aproximativ o săptămînă, iar *stadiul intercalar* a durat 7—8 zile. Unii bolnavi au prezentat diplopie din perioada viremică.

Faza neurologică a debutat cu febră, cefalee, vărsături, prezentînd apoi tulburări de somn, diplopie, sindrom meningian, L.C.R. moderat hipertensiv, cu hiperalbuminorahie şi limfocitoză de la cîteva zeci la cîteva sute de elemente/mm^3. Modificările L.C.R. au persistat cîteva săptămîni, după dispariţia simptomatologiei clinice. Consecutiv puncţiei lombare, bolnavii au prezentat o ameliorare evidentă, cu diminuarea intensităţii sindromului meningian.

Hipersomnia a fost un element caracteristic în epidemia din Roznava. Puţini bolnavi au prezentat un tip invers al somnului; nu s-au semnalat stări comatoase. Oculomotorul comun a fost frecvent interesat (ptoză incompletă cu diplopie, anizocorie, disocierea reacţiilor pupilare de tip Argyll-Robertson şi Argyll-Robertson inversat). Au fost frecvente parezele faciale de tip central. Deseori, a fost interesată ramura vestibulară a perechii a VIII-a, provocînd înclinarea capului şi a trunchiului. S-a observat rar nistagmus orizontal. Perechile a IX-a şi a XI-a au fost afectate foarte rar, disfagie, disartrie. S-au semnalat frecvent semne extrapiramidale. Frecvente, dar puţin marcate, simptomele neocerebeloase au fost considerate ca datorite unei iritaţii extrapiramidale. Au lipsit simptomele topice corticale (prefrontale, parietale, occipitale sau temporale), ca şi tulburările talamice.

Tabloul clinic al acestei encefalite traducea interesarea de predilecţie a substanţei cenuşii diencefalice, a zonelor limitrofe ventriculului al III-lea, a nucleilor nervilor cranieni şi a substanţei cenuşii a sistemului extrapiramidal (mai ales palidum).

Simptomatologia vegetativă s-a manifestat prin hiperhidroză, acrocianoză, acroparestezii.

Copiii au prezentat un tablou clinic asemănător, deosebit numai prin sindromul meningian mai pronunţat şi prin frecvenţa mai mare a tipului inversat de somn.

Diagnosticul diferenţial cu leptospirozele sau infecţiile bacteriene este relativ uşor. Mai important ar fi diagnosticul diferenţial cu encefalita epidemică von Economo (Henner şi Hanzal). În cazurile uşoare, faza neurologică a durat cîteva zile, iar în cele grave, mai multe săptămîni. Sindromul clinic meningian s-a şters rapid, dar modificările inflamatorii în L.C.R. s-au menţinut multă vreme.

Sechelele fazei acute nu sînt rare şi persistă mulţi ani; mai frecvent rămîn semne extrapiramidale. Forma cronică caracteristică acestei encefalite, cu sindrom pseudoneurastenic, cu traseu EEG patologic şi adesea cu L.C.R. normal, rezultă din progresiunea simptomelor care persistau ca sechele, alături de apariţia unora noi.

Scanned with OKEN Scanner

În *diagnosticul retrospectiv* al encefalitelor centroeuropene cu virus de căpuşe, de un real ajutor sînt testele serologice şi în primul rînd nivelul anticorpilor neutralizanţi, care adeseori se menţin la titruri ridicate mulţi ani după îmbolnăvire. Totuşi, în unele cazuri, anticorpii neutralizanţi au fost absenţi în convalescenţa bolii.

*

În ultimele trei decade au fost făcute observaţii clinice şi experimentale ale multor cercetători, referitoare la encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe.

Între 1943 şi 1953, în Jugoslavia, Bedjanic şi colab. (citat de 76) au observat 500 de cazuri de meningoencefalită, mai precis de encefalită, la care s-a demonstrat prezenţa virusului de căpuşe.

Între 1948 şi 1952, în Stiria (Austria), s-a descris o formă de meningoencefalită sau encefalomeningită, cu caracter endemic şi sporadic, care se încadra în acelaşi grup centroeuropean. Tot în Austria, în 1953, Gringschgl şi Richling (citaţi de 76, 79), studiază o epidemie de encefalomielită, apărută în apropiere de focarul din Jugoslavia. Cei peste 300 de bolnavi au fost încadraţi în 3 forme clinice principale: forma meningiană sau aparalitică (74% din cazuri), forma paralitică (19%) şi forma encefalitică propriu-zisă (7%). Clinic, encefalita s-a manifestat prin hiperpirexie, tulburări psihotice-confuzie, dezorientare, atitudini paranoide-agitaţie, iar într-un caz cu tentativă de sinucidere. Paralizii de nervi cranieni, ataxie cerebeloasă, fenomene coreiforme, tremor, nistagmus, accese epileptice reiterative au fost de asemenea observate.

Imensa majoritate a bolnavilor s-au vindecat fără sechele; 4,6% din cei 304 bolnavi au decedat.

Studiul epidemiei din Austria a mai arătat că 81% din bolnavi proveneau din mediul rural şi că infecţia s-a produs prin muşcătura directă de căpuşe în 1/3 din cazuri, semnalîndu-se şi infecţii prin consum de lapte de capră nefiert (76).

Examenele histopatologice efectuate în Austria şi în Polonia (179, 180) au adăugat alte elemente de orientare şi consolidare a diagnosticului. Unele particularităţi lezionale — degenerări neuronale primare, infiltraţii perivasculare limfoplasmohistocitare, infiltraţii parenchimatoase mixte şi arii spongioase de necroză în substanţa albă şi cenuşie — ca şi topografia leziunilor (localizarea în trunchiul cerebral, cerebel, diencefal şi telencefal) apropie encefalita centroeuropeană cu virus de căpuşe de prototipul encefalitei cu arbovirus B, diferenţiind-o de encefalita cu arbovirus A şi de poliomielită.

In Cehoslovacia, Erhart, în 1948 a descris într-o regiune păduroasă o epidemie de „encefalită cehoslovacă de căpuşe". De la bolnavii respectivi, s-a izolat un virus encefalitogen apropiat de acela al encefalitei ruse. În 1953, s-au semnalat îmbolnăviri de encefalită de căpuşe pe întreg teritoriul Cehoslovaciei, dar predominau în zonele păduroase.

Scanned with OKEN Scanner

Considerăm că encefalita cehoslovacă de căpuşe aparţine grupului encefalitelor centroeuropene, de care unii autori o despart, făcînd din ea un grup separat.

Prohaska (192) a sistematizat formele clinice ale encefalitei cehoslovace în: abortivă, meningiană, meningoencefalitică, polioencefalitică (atingerea predominantă a centrilor bulbari), poliomielitică (paralizii ale membrelor inferioare şi superioare), poliradiculonevritică forma tifică (aspect de febră tifoidă).

În 1960—1964, au fost observaţi la Brno, 265 de bolnavi cu encefalită cu virus de căpuşe. În aceste observaţii, cele mai multe cazuri au apărut la sfîrşitul lunii iunie şi în luna iulie, 85% din bolnavi fiind infectaţi în timpul petrecut în zilele de sărbătoare în regiunile rezervoare de infecţie din jurul oraşului Brno. O proporţie de 5—7% din bolnavi era rezidentă în aria de infecţie, iar în 7—10% din cazuri s-a putut elimina muşcătura de căpuşe sau transmiterea infecţiei prin lapte de capră.

În R.F. Germania au fost descrise encefalite de tipul celei centroeuropene, cu arbovirusuri transmise prin muşcătura de căpuşe sau prin înţepătură de ţînţari, unele arbovirusuri aparţinînd grupului Tahyna, înrudit antigenic cu cel al encefalitei de California. În Finlanda s-au pus în evidenţă anticorpi faţă de virusuri ale encefalitei de căpuşe (136).

În Ungaria, s-a demonstrat prezenţa encefalitei cu arbovirus transmis prin căpuşa Ixodes ricinus mai ales în regiuni păduroase.

Pornind de la utilitatea urmăririi acestor bolnavi, o serie de autori subliniază importanţa controlului electroencefalografic pe termen lung al foştilor bolnavi, întrucît tulburările postencefalitice se pot produce în decurs de cîţiva ani după consumarea fazei acute.

În ţara noastră, s-au descris encefalite, sigur şi probabil cu virus de căpuşe transmise cel mai adesea prin muşcătura de insectă, mai rar prin consum de lapte crud (de oaie), care se pot încadra în variatele forme clinice observate în ţările vecine şi în Europa Centrală (7, 35, 36, 76, 77, 79, 80, 82, 83, 88, 138, 199, 216, 217, 225, 229, 233).

Aceste encefalite au fost mai frecvent întîlnite în zonele păduroase din Maramureş, nordul şi vestul Transilvaniei (ţara Crişurilor), aceasta din urmă avînd contingenţe cu encefalitele descrise în Ungaria la graniţa cu România. De asemenea, s-au observat în Bucovina, în regiunile cu păduri de foioase din Moldova, împrejurul oraşului Braşov, în zonele subcarpatice şi în regiunile împădurite de pe valea Lotrului, în cele de la poalele munţilor Făgăraş, din bazinul rîului Argeş. Cazuri mai rare s-au înregistrat în unele zone de cîmpie, mai mult sau mai puţin împădurite.

Cercetările virusologice au demonstrat prezenţa unor arbovirusuri din grupul B în judeţele Bihor, Braşov, Mehedinţi, Dolj, prin evidenţierea de reacţii serologice pozitive, atît la oameni, cît şi la animale domestice, faţă de virusul encefalitei de căpuşe, virusul Vest-Nil şi Ntaya (76, 77). Alte studii (74) au condus la izolarea virusului

Scanned with OKEN Scanner

de căpuşă de la un bolnav de encefalită psihotică, originar din Dobrogea, iar investigaţiile serologice, în primul rînd titrarea anticorpi-hemaglutinoinhibanţi (HAI) au prezumat existenţa unor focare de encefalită cu virus de căpuşe în Dobrogea, în special în zonele limitrofe Dunării, ca şi în Transilvania, Moldova, în jurul oraşului Bacău, şi în regiunea subcarpatică şi Oltenia.

State Drăgănescu a sistematizat encefalitele cu virus de căpuşe în: *encefalite centrale* (cerebrale propriu-zise), cu simptomatologie mai ales encefalitică (forme psihotice acute sau cronice, forme cu diskinezii, forme convulsivante, forme pseudotumorale), şi *encefalite joase* (centroperiferice), cu simptomatologie complexă encefalopoliomielitică, tablouri de scleroză laterală amiotrofică, în special atipică, sau de poliradiculonevrită.

În evoluţia stadiului acut al acestor encefalite din ţara noastră, nu se semnalează de obicei prezenţa curbei bifazice, lipsind uneori faza prodromală sau trecînd neobservată, debutul encefalitei consemnîndu-se la apariţia simptomelor neurologice şi psihice.

Tulburările psihice sînt reprezentate în special prin diverse grade de confuzie mintală, agitaţie psihomotorie, delir, halucinaţii vizuale şi auditive, ţipăt encefalitic.

Tulburările neurologice constau în: hiperkinezie, diskinezie, mioclonii (uneori continue, de tip Kojevnikov), dizartrie, tremurături, mai ales statice (simptome extrapiramidale); mişcări coreiforme, atetozice şi coreoatetozice sau, dimpotrivă, hipokinezie şi hipomimie simulînd parkinsonismul, akinezie şi mutism; simptome cerebeloase, ataxie, dismetrie, adiadocokinezie; simptome de interesare a unor nervi cranieni (perechile a III-a, a VI-a, a VIII-a, a IX-a, a XI-a, a XII-a) izolate sau asociate. Alteori, se constată simptomatologie de mielită transversă lombară sau paralizii inseparabile clinic de cele poliomielitice: spinale joase cu paraplegii flaşte, spinale înalte cu prinderea membrelor superioare: ascendente spino-bulbo-tronculare, cu prinderea musculaturii respiratorii, antrenînd tulburări foarte grave de mecanică şi ventilaţie pulmonară şi circulatorii, periclitînd viaţa, prin lezarea centrilor nervoşi vegetativi. Semnele de interesare a fasciculului piramidal sînt deseori prezente. Epilepsia apare rar, dar la copii sînt foarte frecvente convulsiile.

În ţara noastră, s-au descris cazuri de encefalită cu virus de căpuşe transmis prin consum de lapte de oaie, cu evoluţia clinică relativ benignă (76).

Nu trebuie uitat însă că pe plan clinic unele encefalite pot prezenta tablouri simptomatologice mult asemănătoare encefalitei cu virus de căpuşe, fără a avea însă această etiologie. De altfel, precizarea etiologiei pe baza simptomatologiei clinice este dacă nu imposibilă, cel mai adesea foarte dificilă.

Fulga şi colab. (94) analizînd retrospectiv 262 de cazuri de encefalită, constată o frecvenţă mai mare în timpul iernii, ceea ce ar sugera că infecţia nu ar putea fi transmisă prin artropode. Constată, de

Scanned with OKEN Scanner

asemenea, creşterea incidenţei encefalitelor în ultimul deceniu (94, 178) şi afectarea predominantă a copiilor (60 % după Fulga), cu un indice de mortalitate ridicat (40 %). Ponderea mai mare a îmbolnăvirilor la vîrsta copilăriei reiese şi din proporţia formelor inaparente, faţă de cele clinic manifeste, raportul fiind de 58/1 pentru copii, faţă de 1 150/1 pentru adulţi.

Encefalita cu virus transmis prin ţînţari a fost constatată în ţara noastră, ca şi în diferite alte ţări din Europa.

În acest subgrup de encefalite cu arbovirusuri, se încadrează şi mica epidemie de sfîrşit de vară—început de toamnă, descrisă de Miskolczy şi colab. împrejurul oraşului Tg. Mureş (167). Majoritatea celor 16 cazuri descrise în această epidemie au fost forme grave, cu convalescenţă îndelungată (60—90 de zile), cu debut brusc precedat de o fază prodromală, manifestată prin cefalee şi ameţeli intermitente, febră moderată. În perioada de stare, simptomul cel mai frecvent întîlnit a fost starea de confuzie mintală: delir acut, tenebrozitate, tulburări de conştienţă cu colorit euforic, sindrom Korsakov. S-au observat, de asemenea, simptome de suferinţă din partea trunchiului cerebral, simptome bulbare şi medulare, afazie şi convulsii (la un singur bolnav). Se presupune că ar exista şi forme inaparente şi uşoare în encefalitele cu virus transmis de ţînţar.

Encefalita sau *meningoencefalita hemoragică,* descrisă ca o formă particulară de encefalită acută, survenind în special la adulţi tineri, a fost identificată şi în ţara noastră şi în ţările vecine, Ungaria (76, 79) şi Bulgaria. Etiologia acestor encefalite nu este precis determinată, dar se admite de unii că ar fi produsă de un arbovirus, înrudit antigenic cu virusul de căpuşe al encefalitei de primăvară. Evoluează clinic cu fenomene de capilaritâ difuză gravă, exteriorizată prin sîngerări intestinale în pînză, nefrită hemoragică şi, uneori, cu semne de suferinţă cerebrală. În ţara noastră, State Drăgănescu, Kreindler şi colab. au semnalat cazuri de encefalite hemoragice, dar nu s-a reuşit izolarea virusului. N. Drăgănescu şi Ţiucrea (74) au descris un caz de encefalită acută hemoragică letală, la un copil în vîrstă de 5 ani, manifestată prin debut brusc, cu febră, vărsături, mialgii, cefalee, tulburări de conştienţă, cu intrare relativ rapidă în comă. N. Drăgănescu (74) mai adaugă încă 2 cazuri, observate tot la copii în vîrstă de 1 şi, respectiv, 2 ani.

S-a semnalat în ţara noastră, asocierea unui arbovirus (pozitivitatea în titruri semnificative a reacţiei de hemaglutinoinhibare cu virusul encefalitei de căpuşe) cu sindrom simpatic Claude-Bernard-Horner, cu mioză, strîmtare a fantei palpebrale şi enoftalmie (216).

Alte encefalite acute primitive virale cu arbovirusuri

În America, este cunoscută seria de encefalite sau encefalomielite ecvine de Vest, Est şi Venezuela, encefalite sezoniere, transmise prin ţînţari.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita ecvină de Vest, răspîndită pe aproape întreg teritoriul S.U.A., în sudul Canadei şi în Argentina, apare în timpul verii, în mediul rural, afectează în special copiii. Boala debutează brusc, după o incubaţie de 5—20 de zile, cu febră, cefalee, somnolenţă, tulburări gastrointestinale, la care se adaugă în perioada de stare mialgii, letargie, ataxie, tremor, convulsii, amnezie, tulburări mintale. Caracter diferenţiator: lipsa de paralizii, L.C.R. prezintă o pleiocitoză moderată (10—400 de elemente/mm^3), cu predominanţă de polimorfonucleare iniţial şi apoi mononucleare. Deseori rămîn sechele, iar mortalitatea a variat după epidemii între 8—15%.

Encefalita ecvină de Est este mai rară la om şi mult mai gravă. Are sezonalitate similară; evoluţia clinică este bifazică, iar în faza neuroencefalitică bolnavul prezintă: somnolenţă, comă, rigiditate extrapiramidală, paralizii spastice, fibrilaţie musculară; convulsii (uneori), ptoză palpebrală, nistagmus, fenomene oculogire. Simptomatologia poate dura între o zi şi trei săptămîni. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză (pînă la 1 000 elemente/mm^3), cu polinucleoză la început, iar ulterior cu mononucleare. Letalitatea se ridică pînă la 65%, iar 50% din cei care supravieţuiesc prezintă sechele importante. Anatomopatologic, se evidenţiază leziuni vasculare gliale şi neuronale la diverse niveluri ale encefalului, adeseori interesînd cerebrumul şi cerebelul.

Izolarea virusului encefalitei ecvine de est în Cehoslovacia sugerează posibilitatea unor eventuale implicaţii clinico-etiologice în zona noastră geografică.

Encefalita ecvină de Venezuela, cu un tablou clinic exteriorizat în primul rînd în cursul unor infecţii de laborator, se detaşează prin similitudinea cu infecţia gripală şi prin simptomatologia neurologică mai stearsă: tremurături, diplopie, letargie, în cazurile mai bine exprimate. Deşi virusul fusese izolat şi probele serologice îi atestau prezenţa, encefalita ca atare nu a fost observată pînă în 1970, în S.U.A.

Encefalita japoneză B apare în aceeaşi perioadă, estivo-autumnală, în zona temperată şi în tot cursul anului în ţinuturile calde. Vîrstele afectate de predilecţie au variat în decursul timpului, actualmente întîlnindu-se mai frecvent la preşcolari şi la persoanele peste 50 de ani. Se manifestă prin sindrom extrapiramidal (hipo- şi hiperkinezie, hipertonie, rigiditate), sindrom piramidal, paralizii oculare, faciale sau ale extremităţilor, sindrom apatic, sindrom cerebral acut (delir), tulburări psihice şi intelectuale, tulburări vegetative. Sechelele în special anomalii de caracter, tulburări de comportament, nu sînt foarte rare.

Encefalita văii Murray (boala X australiană), care apare în zona geografică de răspîndire a encefalitei japoneză B, prezintă aproape constant rigiditate de decerebrare. Afectează mai ales copiii, în jurul şi sub vîrsta de 10 ani şi prezintă o variabilitate de forme clinice, de la uşoare la severe.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita de Saint-Louis, epidemică și endemică în S.U.A. și Trinidad, afectează mai ales persoane de peste 45 de ani. Evoluția este bifazică, prezentînd clinic deficite cerebrale de focar (hemipareză, afazie), sindrom cerebral acut (delir, confuzie), tulburările excitomotorii (convulsii, tremurături), hiperreflexie tendinoasă, abolire de reflexe cutanate, Babinski inconstant. În epidemia descrisă de Bond în Florida, encefalita a constituit cea mai frecventă manifestare clinică, urmată de meningita seroasă acută, boala febrilă cu cefalee și îmbolnăvire paralitică. Infecțiile inaparente au deținut majoritatea. Raritatea sechelelor — manifestate mai ales ca neurastenie — și în special absența parkinsonismului postencefalitic o diferențiază de encefalita von Economo. Letalitatea variază de la 20 % pînă la 36 % la persoanele peste 65 de ani.

Encefalita de Vest-Nil se rezumă adesea la un sindrom infecțios acut cu mialgii, adenopatii, erupții și tulburări gastrointestinale, participarea meningoencefalitică fiind foarte rară. Au fost descrise totuși meningite și meningoencefalite la vîrstnici, reprezentînd uneori 25 % din totalul îmbolnăvirilor și evoluînd nu rareori letal (76). În formele encefalitice, copiii mai mari se vindecă adesea și numai puțini rămîn cu o moderată întîrziere mintală; la copiii mici, tulburările neurologice persistă perioade îndelungate de timp sau întîrzierea psihică și convulsiile epileptice se permanentizează.

Encefalita scoțiană bifazică apare ca o infecție de laborator sau naturală, boala fiind cunoscută nu numai la oaie, ci și la om. Se diferențiază prin constanța tulburărilor de echilibru, ataxie, pareze de nervi cranieni, obnubilare, uneori aspect de poliomielită.

Encefalita de California apare estivo-autumnal în arii forestiere și afectînd de predilecție copiii. Este extrem de gravă în raport cu celelalte, se manifestă prin cefalee intensă frontală sau temporală, convulsii generalizate sau focalizate, tremurături și prin mișcări involuntare ale extremităților, feței și limbii, coree, afazie, pareze cu localizare și întindere variabilă. Sechele neuromotorii, deficite intelectuale, în special de integrare și comportament, tulburări ale personalității au fost relevate prin numeroase teste și consemnate în studiile multor cercetători în problemă.

Encefalita experimentală cu virus Ilheus prezintă sindrom encefalitic difuz, halucinații vizuale, tulburări de vorbire, tremor al extremităților, abolirea reflexelor tendinoase.

Encefalita de Colorado, una din manifestările clinice determinate de grupul de arbovirusuri al febrei de căpușe de Colorado, este singura encefalită cu virus transmis prin căpușe din emisfera occidentală. Este sezonieră în raport cu biologia vectorului, întîlnindu-se în intervalul aprilie—iulie; afectează în special copiii. Are evoluție bifazică și este benignă, însoțindu-se de o erupție maculopapuloasă. Simptomatologia neuroencefalitică (stupoare, delir, convulsii) nu o detașează de tabloul clinic comun celor mai multe encefalite. Nu lasă sechele neurologice; s-au semnalat cazuri letale foarte rare.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita verno-estivală rusă (EVER), cu focalitate naturală în diferite regiuni păduroase, afectează în primul rînd adulţii în plină capacitate de muncă, în special muncitorii forestieri. În infecţia prin muşcătură de căpuşe, boala este în general de gravitate extremă, cu letalitate foarte mare. Debutul este brusc, după o incubaţie medie de 7—10 zile. Hipertermia se menţine 8—14 zile, însoţită de stare de rău, cefalee intensă, semne meningiene, dureri musculare generalizate, tulburări intestinale. Diverse grade de alterare a conştienţei cu obnubilare, dezorientare, delir, stare confuzională punctează prezenţa şi gravitatea tabloului encefalitic. Uneori evoluează bifazic, al doilea episod febril instalîndu-se după o perioadă de sănătate aparentă de 7—8 zile şi asociindu-se cu fenomene nervoase severe. Dintre formele clinice, cea mai caracteristică este forma poliomielitică cu paralizii flaşte, urmate de atrofii ale musculaturii centurii scapulohumerale, a braţelor şi a gîtului, cu căderea capului înainte sau lateral, însoţite uneori de tulburări de sensibilitate. Interesarea mai rară a membrelor inferioare şi apariţia mai ales la adulţi o deosebeşte de poliomielita anterioară acută. Uneori, ca forme joase se dezvoltă sindroame de poliradiculonevrită, poliradiculomielită sau scleroză laterală amiotrofică. Forma oftalmoplegică se traduce prin pareze şi paralizii ale musculaturii globilor oculari, iar cea de trunchi cerebral prin paralizia bulbară sau bulbopontină antrenînd tulburări de fonaţie, deglutiţie, cardiorespiratorii şi vegetative (salivaţie, hiperhidroză, hiperemie). Forma cerebrală propriu-zisă prezintă următoarele elemente simptomatologice, care pot orienta diagnosticul etiologic: hiperkinezie, ataxie, sindrom piramidal, hemipareze, tremurături, mişcări coreoatetozice, mioclonii, tulburări psihice, comă, dar mai particular epilepsie Kojevnicov (partialis continua), sindrom considerat aproape patognomonic. Evoluţia encefalitei de căpuşe poate fi acută, subacută sau cronic-progresivă.

Encefalita sau *meningoencefalita bifazică* cu virus de căpuşe, asemănătoare cu EVER, este transmisă fie prin muşcătura insectei, fie prin consum de lapte crud, de capră în primul rînd. În ultima eventualitate, sezonalitatea nu mai constituie o cerinţă obligatorie şi se produc adeseori îmbolnăviri în familii sau izbucniri epidemice în colectivităţi. Evoluţia este în general bifazică şi benignă. Se manifestă clinic prin următoarea simptomatologie: tulburări cerebeloase, tremurături intenţionale, asinergie, fenomene vestibulare, vertij, simptome oculare, anizocorie, mioză, deficit de convergenţă, diplopie, ptoză palpebrală, nevrită optică, nevrită auditivă, fenomene poliradiculonevritice.

Meningoencefalita hemoragică este determinată de un arbovirus înrudit antigenic cu virusul EVER. Are debut uneori apoplectiform; se manifestă prin sindrom cerebral acut, delir, agitaţie, convulsii, deficit cerebral de focar, hemipareze sau hemiplegii, diskinezie şi hiperkinezie, paralizii de nervi cranieni şi, distinctiv, sindrom hemoragic, cu hemoragii vizibile în fundul de ochi.

Encefalita din pădurea Kyasanur evoluează cu febră, simptom comun tuturor celorlalte encefalite; sindrom hemoragic, cu o erupţie pete-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

șială respectînd fața; sindrom encefalitic difuz, deficit cerebral de focar și afectarea cvasiconstantă a rinichiului.

O *encefalită letală* la om este determinată de *virusul Negishi*, din cadrul așa-numitului „complex de arbovirusuri de căpușe", greu de separat de virusurile „looping-ill" și de cele ale encefalitei central-europene. Virusul a fost izolat la Tokio, din L.C.R. și din sistemul nervos central, la bolnavii decedați de această encefalită (76).

Diagnosticul encefalitelor acute primitive virale cu arbovirusuri

Datele epidemiologice reprezintă criterii principale de diagnostic al encefalitelor virale primitive determinate de arbovirusuri.

În grupul european principal al encefalitelor cu virus de căpușe, la datele epidemiologice clasice (rolul zonelor păduroase, ocupația forestieră, incidența maximă în iulie—august, cu apariția primelor cazuri în aprilie—mai și dispariția lor în septembrie, în raport direct cu ecologia căpușei vectoare, în principal *Ixodes ricinus),* se adaugă o serie de fapte noi.

În ultima vreme s-au semnalat cazuri sporadice și izbucniri epidemice în populația urbană, mai ales la periferia orașelor. Plimbările în parcuri, în păduri, în regiuni rurale învecinate orașelor, vînătoarea, pescuitul, pot constitui ocazii de infectare prin căpușe; de asemenea, căpușele pot fi vehiculate în orașe prin plante și flori, după cum pot parazita animalele de casă. Faptul este cu atît mai important, cu cît căpușa nu are numai rolul unui vector, cum este cazul țînțarului, ci ea este totodată și rezervor de virus, acesta fiind concentrat în special în glandele salivare. Incidența sezonieră, în raport cu biologia artropodului vector, a suferit și ea unele devieri, înregistrîndu-se apariția de îmbolnăviri și în afara sezonului cald, în timpul iernii. În astfel de împrejurări se ivește problema existenței, în unele cazuri, a unui interval mare de latență a infecției, de la momentul inoculării virusului prin înțepătura căpușei pînă la exteriorizarea simptomatologiei clinice manifeste. Transmiterea prin lapte poate determina, de asemenea, îmbolnăviri sporadice sau mici epidemii în timpul iernii. Problema vectorilor capătă noi aspecte: se extinde numărul tipurilor de ixodide cu rol de transmitere, în oricare din stadiile lor de dezvoltare (larvă, nimfă, imago); în Polonia, au fost izolate două tipuri de virus de la purici captați de la rozătoare, după cum pare deosebit de probabilă apariția și identificarea altor transmițători, decît cei cunoscuți pînă acum, în legătură cu modificările biocenozei anumitor regiuni. În favoarea existenței unor vectori încă neidentificați, pledează și faptul că într-o proporție însemnată de cazuri, bolnavii neagă că au fost mușcați de căpușe sau că au consumat lapte crud, investigațiile epidemiologice suplimentare rămînînd, de asemenea, negative.

În focarul natural de infecție, arbovirusul se menține prin treceri continue, prin intermediul animalelor rezervoare și prin vectori. Căpușa și descendenții ei, cărora le poate transmite virusul pe cale transova-

riană, constituie nu numai vectorul principal, ci și rezervorul principal de virus în natură. Omul nu contribuie la menținerea focarelor, participarea lui în circulația virusului fiind excepțională, spre deosebire de o serie de variate și multiple specii animale cu rol evident în ciclul natural al infecției encefalitogene. Astfel, de o deosebită importanță, sînt mamiferele mici, în special rozătoarele, care prezintă o viremie, o persistență a virusului în circulația sanguină, relativ lungă. Rolul acestora este relevat și de constatarea epidemiologică din unele țări, între care și Cehoslovacia, privind creșterea relativă a numărului rozătoarelor, concomitent cu apariția izbucnirilor epidemice într-un teritoriu dat.

În plus la o serie de păsări domestice și sălbatice și la animalele folosite în agricultură, s-au găsit titruri ridicate de anticorpi față de virusul de căpușe. Liliacul ar prezenta importanță pentru hibernarea virusului. Dacă rolul de rezervor al unora dintre aceste specii de animale este discutabil pentru unii cercetători, rolul lor în diseminarea virusului este unanim recunoscut și acesta este faptul epidemiologic care trebuie reținut.

Se acordă tot mai mult loc, în ultima vreme, transmiterii virusului encefalitei de căpușe pe cale alimentară, prin lapte. Această transmitere s-a dovedit realizabilă, nu numai prin lapte de capră, cum se presupunea inițial, ci și prin lapte de oaie și de vacă, ca și prin derivatele de lapte (smîntînă, unt, brînză, iaurt), în special provenite din lapte de capră și nepregătite la cald. Animalele nu fac boala manifestă; ele elimină însă virusul prin lapte pe toată durata viremiei, care variază de la cîteva zile la o săptămînă. Este probabilă și multiplicarea virusului în glandele lor mamare și exercitarea de către acesta a unei oarecare acțiuni locale, mărturie fiind, între altele și hemoragiile intramamare observate la capre.

Greutatea specifică cu care aceste două căi principale de transmitere (cea directă, prin înțepătura de căpușe și cea indirectă, prin lapte) intervin în declanșarea epidemiilor de encefalită cu virus de căpușe, este variabilă în diferitele părți ale Europei.

Este necesară luarea în considerare și a altor posibilități (secundare) de transmitere a virusului encefalitei de căpușe. Astfel, în Cehoslovacia, Hanzel a constatat cîteva îmbolnăviri în urma strivirii căpușelor între degete și ducerea mîinilor nespălate la gură, realizîndu-se o cale digestivă de transmitere prin mîini murdare. În sfîrșit, se mai consemnează calea de transmitere aerogenă prin aspirarea de aerosoli infectați, posibilă la personalul de laborator și la cei care lucrează cu animale infectate, mai ales dacă activitatea se desfășoară într-un spațiu unde există, de asemenea, excremente de căpușe.

Rolul mușteloi în transmiterea virusului de căpușe este improbabil după majoritatea autorilor.

Un fenomen epidemiologic este reprezentat de endemicizarea bolii, encefalita cu virus de căpușe devenind endemică într-o serie extensibilă de regiuni din vestul Europei.

Scanned with OKEN Scanner

Investigarea atentă în direcţia tuturor elementelor epidemiologice cunoscute azi, efectuarea unei cît mai complete şi complexe anchete epidemiologice oferă posibilităţi fructoase de orientare etiologică în diagnosticul encefalitelor cu virus de căpuşe, mai ales în condiţii de epidemie.

Examenele de laborator reprezintă, alături de simptomatologia clinică şi de investigaţiile epidemiologice, al treilea pilon în diagnosticul encefalitelor primitive umane cu arbovirusuri. Examenele specifice urmăresc punerea în evidenţă a virusului sau decelarea modificărilor serologice provocate de acesta în organism (teste de neutralizare, de fixare de complement şi de inhibare a aglutinării hematiilor). Actualitatea în acest domeniu este reprezentată prin: îmbunătăţirea tehnicilor de cultivare a virusului pe culturi de ţesuturi şi descoperirea de linii celulare cît mai specific sensibile; utilizarea de specii animale tot mai adecvate pentru inoculări; simplificarea şi extinderea tehnicilor serologice; înmulţirea, conservarea şi răspîndirea a tot mai multor tipuri antigenice de arbovirusuri şi a tot mai multor seruri de referinţă, care să fie la îndemîna unui număr tot mai mare de laboratoare organizate în scop diagnostic şi al stabilirii domeniului epidemiologic de variaţie în timp şi spaţiu al encefalitelor provocate de diferite arbovirusuri.

Valenţe sporite în confirmarea etiologiei arbovirale a unei neuroinfecţii sînt oferite de eventualitatea izolării virusului din L.C.R. sau din substanţa nervoasă, prelevată bioptic sau necroptic. Totuşi, adeseori cercetări virusologice competente şi insistente nu reuşesc să izoleze arbovirusul cauzal sau, dacă se evidenţiază ca agent citopatic, nu se poate tipiza.

Aprofundarea, diversificarea şi modernizarea metodologiei cercetărilor serologice şi imunologice au adus şi vor aduce în continuare contribuţii valoroase în diagnosticul biologic şi etiologic al neuroinfecţiilor cu arbovirusuri ca şi în aprecierea şi cunoaşterea mai exactă a fenomenelor inflamatorii de la nivelul substanţei nervoase (206) şi a tulburărilor barierei hematoencefalitice. În acest sens, diferenţierea participării diverselor tipuri de anticorpi şi imunoglobuline şi urmărirea evoluţiei lor în timp, studiile electroforetice, dar mai ales imunoelectroforetice şi microimunelectroforetice reprezintă domenii şi direcţii în plină efervescenţă actuală.

Encefalitele cu arbovirusuri în practica medicală actuală

În enorma lor majoritate, în practica medicală actuală, encefalitele virale în ansamblu, cele arbovirale în particular, rămîn de etiologie probabilă. Şi aceasta în primul rînd pentru că izolarea unui arbovirus este deosebit de laborioasă, reclamă laboratoare special dotate, iar rezultatele investigaţiilor virusologice, atunci cînd sînt pozitive, parvin la mult timp după trecerea fazei acute a bolii. Testele serologice ar putea fi mai larg folosite în condiţiile existenţei unor laboratoare de virusologie profilate pe probleme de diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai adesea însă clinicianul și medicul practician se află în situația de a formula diagnosticul de encefalită, pe baza simptomatologiei clinice manifeste. Întrucît aceasta poate orienta spre etiologia arbovirală este de multe ori dificil de apreciat.

Datele epidemiologice pot oferi uneori elemente orientative utile și coroborarea lor cu semnele clinice rămîne, în marea majoritate a cazurilor, platforma practică, concretă de construire a diagnosticului pozitiv de etiologie arbovirală probabilă.

Într-o asemenea situație, ne-am aflat și noi în elaborarea unui studiu asupra encefalitelor virale primitive, survenite la copii.

Dintr-un număr de 271 de encefalite, etiologia virală a fost precizată prin izolarea virusului cauzal numai în 27 de cazuri (10 %). Este drept că cercetările virusologice au fost centrate în imensa majoritate a cazurilor pe izolările de enterovirusuri și cu totul sporadic s-au făcut investigații în direcția decelării de arbovirusuri.

Din totalul bolnavilor, 195 de cazuri puteau fi considerate, pe baza tabloului clinic, care a constituit criteriul principal de diagnostic la externare, encefalite virale primitive de etiologie neprecizată, unele din ele probabil cu arbovirusuri.

Pentru reflectarea structurii materialului clinic studiat redăm tabelele XXII, XXIII, XXIV, XXV.

TABELUL XXII

Tabel sinoptic privind sistematizarea encefalitelor în raport cu criteriul etiologic probabil sau cert

Etiologia probabilă sau certă	*Număr absolut de cazuri*	%
1. Encefalite virale primitive de etiologie neprecizată (unele probabil cu arbovirusuri)	195	72
2. Encefalite primitive probabil cu enterovirusuri	18	6,6
3. Encefalite primitive cu etiologie enterovirală precizată	27	10
4. Encefalite primitive cu etiologie probabil herpetică	2	0,7
5. Encefalite probabil primitive de etiologie probabil gripală	21	7,7
6. Encefalite primitive virale de incubație-invazie, de etiologie rujeolică și urliană	8	3
Număr total	*271*	*100*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXIII

Repartizarea bolnavilor pe vîrstă, sex și mediu (urban, rural)

Vîrsta		M	F	U	R	Total
Sub 2 ani	0—3 luni	1	6	4	3	7
	4—6 luni	14	9	9	14	23
	7—12 luni	17	13	9	21	30
	1—2 ani	28	21	21	28	49
2—6 ani		49	55	39	65	104
7—14 ani		32	26	24	34	58
Total		141	130	106	165	271

TABELUL XXIV

Repartizarea encefalitelor primitive virale de etiologie neprecizată (unele probabil cu arbovirusuri) pe vîrstă, sex și mediu (urban, rural)

Vîrsta		M	F	U	R	Total
Sub 2 ani	0—3 luni	1	6	4	3	7
	4—6 luni	11	7	6	12	18
	7—12 luni	15	7	5	17	22
	1—2 ani	19	14	10	23	33
2—6 ani		34	39	23	50	73
7—14 ani		23	19	17	25	42
Total		103	92	65	130	195

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXV

Repartizarea pe ani și luni a encefalitelor primitive virale, în parte de etiologie probabil arbovirală

Anul	Lunile anului												Total pe ani
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1956	—	—	3	1	—	—	2	2	4	—	—	1	13
1957	3	1	3	2	2	1	2	3	—	2	2	—	21
1958	2	—	—	2	—	—	1	—	—	3	2	—	10
1959	—	—	1	2	—	2	3	1	1	4	—	3	17
1960	1	1	2	2	4	1	1	4	2	2	3	1	24
1961	—	—	1	1	—	1	—	1	—	—	—	—	4
1962	1	1	—	2	—	1	2	—	—	1	—	—	8
1963	1	—	—	—	2	—	1	2	4	2	—	1	13
1964	1	2	4	1	3	1	1	—	1	—	—	1	15
1965	—	1	2	2	1	1	2	1	—	—	1	—	11
1966	—	1	1	2	—	1	1	3	—	—	1	1	11
1967	—	—	—	—	3	—	—	3	1	—	—	—	7
1968	—	1	1	1	—	1	3	—	—	—	1	1	9
1969	—	1	1	3	1	1	1	1	—	1	1	3	14
1970	2	3	1	—	1	3	2	1	1	1	1	2	18
Total pe luni și în general	11	12	20	21	17	14	22	22	14	16	12	14	195

O bună parte din encefalitele de la punctul 1, din tabelul XXII pot fi presupuse de etiologie arbovirală. O atare presupunere poate fi întărită, în absența punerii în evidență a virusului, de o serie de elemente orientative de ordin epidemiologic. Unul dintre acestea reprezintă criteriul teritorial, proveniența bolnavilor din mediul rural și din zonele împădurite constituind un prim indiciu.

Din totalul general al encefalitelor studiate de noi, 165 au provenit din mediul rural, iar restul de 106 din mediul suburban și urban (vezi tabelul XXIII). Din cele 195 de encefalite cu etiologia neprecizată, 2/3 s-au recrutat dintr-o serie de zone rurale cu păduri de foioase din

Scanned with OKEN Scanner

județele de șes din jurul capitalei, dar și din regiunile deluroase subcarpatice.

Un alt criteriu epidemiologic de valoare orientativă îl constituie sezonalitatea, care reflectă în bună măsură biologia agentului vector.

În observațiile noastre, incluse în tabelul XXV se remarcă o oarecare creștere a incidenței îmbolnăvirilor în lunile martie, aprilie și iulie, august, ceea ce se suprapune datelor generale din literatura medicală aferentă encefalitelor cu virus de căpușe, transmis prin mușcătura insectei, ca și celor cu arbovirusuri transmise prin țînțar.

Bineînțeles, nu se poate pretinde eșantionului nostru, care cuprinde numai copii internați într-un anumit staționar, în mod mai mult fortuit, să reflecte în modul cel mai fidel principalelor trăsături epidemiologice ale encefalitelor primitive, probabil cauzate de arbovirusuri apărute într-un anumit teritoriu. Totuși, chiar așa întîmplător, parțial și insuficient selecționat, criteriul reprezentîndu-l doar diagnosticul clinic formulat la externarea bolnavului, eșantionul de față sugerează pentru marea majoritate a cazurilor satisfacerea caracteristicilor epidemiologice ale encefalitelor virale primitive arbovirale.

Tabloul clinic, cel puțin prin unele din elementele lui, poate oferi de asemenea criterii de susținere a diagnosticului orientativ de encefalită cu arbovirusuri. Unul din aceste elemente îl poate constitui *aspectul bifazic al curbei febrile*. În cele mai multe cazuri, nu se poate avea o imagine clară asupra evoluției curbei febrile, întrucît primul croșet febril trece cel mai adesea neobservat sau dacă este sesizat nu este determinat teoretic, acesta petrecîndu-se de cele mai multe ori la domiciliul bolnavilor. Din numărul de 195 de encefalite studiate, curba febrilă nu a putut fi precizată integral decît în 19,4% din cazuri, iar curba febrilă bifazică s-a observat în 15,4% din totalul bolnavilor cercetați, ceea ce poate însemna puțin față de numărul total, dar mult față de grupul la care evoluția curbei febrile a fost reconstituit integral.

Debutul bolii a fost brusc în 97,5% din cazuri, ceea ce constituie un element diferențiator față de meningoencefalita tuberculoasă, mai puțin însă față de celelalte encefalite virale.

Manifestările clinice, în primul rînd tulburările neuropsihice, pot furniza de asemenea indicații în direcția orientării diagnosticului etiologic.

Simptomatologia clinică reprezintă de fapt platforma principală și de multe ori unica, de la care se pornește în elaborarea diagnosticului de encefalită. Pe această bază, se enunță suspiciunea de encefalită, la contactul inițial cu bolnavul.

Evoluția ulterioară a tabloului clinic, acumularea a noi fapte de observație urmează să o detașeze din cadrul larg al encefalopatiilor și să consolideze diagnosticul de encefalită de sine stătătoare sau apărută în contextul clinic al altei boli de bază. În multe cazuri, manifestările clinice rămîn și singurele elemente pe baza cărora se formulează diagnosticul la epuizarea fazei acute a bolii sau la externarea bolnavului. Tot în complexul acestora, sîntem obligați în majoritatea cazu-

Scanned with OKEN Scanner

rilor, să căutăm aspectele simptomatologice particularizante, care orientează și completează diagnosticul etiologic de encefalită primitivă virală provocată de un anumit grup sau tip de virusuri. În lipsa posibilităților de confirmare prin probe serologice și virusologice, frecvența, intensitatea și predominanța anumitor tulburări neuropsihice, consecințe ale unei relative efectivități lezionale topice ale diferitelor grupe de virusuri encefalitogene, pot constitui indicii în direcția etiologiei probabile.

În acest sens și de pe asemenea poziție, vom încerca să analizăm și să sistematizăm simptomatologia clinică a grupului nostru de encefalite, între care unele pot fi considerate de etiologie probabil arbovirală.

O sistematizare aproape unanim acceptată a manifestărilor clinice ale encefalitelor virale umane este dificilă, dată fiind multitudinea posibilă a criteriilor de referință și a punctelor de vedere variabil prioritare. Dacă am încerca, pe baza materialului nostru, o asemenea sistematizare, am putea considera ca utilă următoarea serie de categorii simptomatologice:

a) *tulburările psihice*, cu primă și esențială categorie pentru definirea unei suferințe encefalice;

b) *simptomele neuropsihice cu predominanța relativă a componentei neurologice*, categorie care ar putea fi socotită ca făcînd trecerea între tulburările psihice și cele neurologice;

c) *manifestările neurologice propriu-zise de etiopatiogenie predominant cerebrală* (corticală și subcorticală);

d) *tulburările neuromotorii, în producerea cărora intervin egalitar sau în unele forme clinice prioritar, afectări ale măduvei*, categorie corespunzătoare encefalitei centroperiferice și encefalomielitei;

e) *manifestări clinice asociate*, exprimînd suferința altor componente ale sistemului nervos central, în afara substanței nervoase propriu-zise sau ale altor organe și aparate.

Urmărind această schemă, putem considera *coma* ca cea mai severă tulburare psihică. Aceasta nu pare a fi așa de rară în lotul nostru. De intensitate variabilă, în grade de la I la IV s-a înregistrat la 103 bolnavi (aproximativ 53 %). Coma carus, corespunzătoare gradului III din unele clasificări și coma depășită, relaționată gradului IV, au însoțit în marea lor majoritate cazurile cu evoluție letală. Coma de gradul I ușoară sau vigilă și coma de gradul II sau de intensitate medie au fost asociate formelor recuperabile.

Alte tulburări ale conștienței: stări confuzive, obnubilare, dezorientare în timp și spațiu, halucinații, delir, vorbire incoerentă, au fost consemnate în aproximativ 1/4 din encefalitele studiate.

Desigur că o gamă de *tulburări psihice* fie nu se exprimă, fie nu se pot aprecia la copilul mic, ci numai la cei mari, ceea ce explică raritatea consemnării lor. Astfel, fuga de idei, intoxicația verbală sau bradilalia sau bradipsihia au fost consemnate doar la 9 bolnavi. Tot rară a fost și instabilitatea emotivă. Cu o foarte redusă incidență au mai

Scanned with OKEN Scanner

apărut în acest lot alte tulburări psihice ca: defecte de memorie, gîndire şi ideaţie, negativism, mutism akinetic, „o stare apropiată de comă" (58), cecitate psihică sau cecitate corticală, carfologie, catatonie, tulburări de comportament: dromomanie, automatism ambulatoriu, ticuri şi alte automatisme psihomotorii; irascibilitate. În privinţa ticurilor, pentru apartenenţa lor la tulburările de comportament şi pentru faptul că uneori (de pildă în boala ticurilor) se asociază cu tulburări psihice de tip obsesiv, apare justificată încadrarea lor în această categorie. Totuşi fenomenul este complex şi în determinismul, cel puţin al unora din ticuri, se pune problema legăturilor cauzale cu „leziuni extrapiramidale" (158).

În schimb şi în contrast cu varietatea tulburărilor psihice de mai sus, *ţipătul encefalitic*, *plînsul spasmodic*, au fost observate la 35 de bolnavi, deci mult mai frecvent. În special ultimele simptome nu sînt dependente în exclusivitate de leziuni ale scoarţei cerebrale, ci ele ţin în mare măsură şi de afectarea unor formaţiuni subcorticale, în special hipotalamusul şi trunchiul cerebral. De altfel, este bine cunoscut faptul că în generarea tulburărilor psihice, neuropsihice şi neurologice din encefalite, intervin multiple formaţiuni encefalice, a căror intervenţie se intrică şi se însumează — vectorial şi cibernetic am putea spune într-un limbaj adecvat cunoştinţelor actuale în acest domeniu — în variate sindroame şi complexe simptomatologice, generînd tablouri clinice multiforme. Acelaşi simptom poate fi expresia unor leziuni localizate în diverse regiuni ale encefalului. Tulburările de conştienţă, de exemplu, apar nu numai în afectarea cortexului, ci şi în aceea a trunchiului cerebral, în sindroamele mezencefalice, reticulate, ca şi în contextul simptomatologic al demenţei talamice, produse, bineînţeles, prin mecanisme diferite. Nu trebuie deci să surprindă dificultatea de încadrare strictă a unei anumite expresii simptomatice encefalitice şi nici întîlnirea acesteia în mai multe şi variate structuri topopatomorfice.

Agitaţia, *somnolenţa*, alternanţa de agitaţie şi somnolenţă au reprezentat simptomatologia aproape comună tuturor cazurilor de encefalite studiate.

Convulsiile ar putea fi considerate foarte bine ca reprezentante de prim ordin ale celei de a doua categorii simptomatologice, din sistematizarea noastră. O asemenea încadrare este clar exprimată, între mulţi alţi autori şi de Göllnitz cînd afirmă succint în capitolul afectat epilepsiei: „convulsiile cerebrale constituie legătura între neurologie şi psihiatrie" (58). De asemenea, în schema mişcărilor involuntare pe care o prezintă I. Cincă şi A. Mareş (58) convulsiile de felul celor de mai sus, ar putea intra în grupul mişcărilor involuntare prin leziuni corticale, încadrîndu-se „în general în aspectele legate de epilepsie". Din nou deci referirea la epilepsie, care reprezintă un domeniu de interferenţă între neurologie şi psihiatrie. Mai mult chiar, convulsiile febrile se manifestă „în forma lor clinică cea mai tipică", sub aspectul general al unei crize majore, deşi ele „apar în cursul unor afecţiuni febrile extracerebrale" (58). Se justifică astfel încă o dată justeţea încadrării

Scanned with OKEN Scanner

pentru un alt tip de convulsii, generate de creşterea temperaturii corpului, substratul fiziopatologic al acestora reprezentîndu-l edemul cerebral. Nu trebuie neglijat însă faptul că, în apariţia convulsiilor febrile, joacă un rol important şi factorul genetic, pe care unii autori îl consideră primordial (93). Se pot adăuga şi alte argumente în sprijinul fixării locului convulsiilor în contextul simptomatologic al suferinţei cerebrale.

În privinţa convulsiilor ca mişcări involuntare, chiar dacă controlul mişcării ţine şi de sistemul extrapiramidal, în special de corpii striaţi, ca şi de dinamica proceselor cortico-subcorticale, la om spre deosebire de datele de fiziopatologie experimentală acest control depinde mult mai mult de scoarţa cerebrală, decît de formaţiunile subiacente (58).

În al doilea rînd, chiar în cazul accesului convulsiv, în aspectul general, pe care-l observăm cu precădere în encefalite, relaţia cu scoarţa este preponderentă, criza convulsivă constituind în asemenea situaţii „un mod de reacţie a creierului normal, provocată de acţiunea unor stimuli sau noxe intempestive şi ocazionale" (58). O asemenea noxă este reprezentată, în encefalitele primitive virale de agresiunea directă a virionului şi de complexul lezional consecutiv.

Resubliniem cu această ocazie oportunitatea diferenţierii între accesul convulsiv în general şi criza comiţială propriu-zisă, deşi „conţinutul lor clinic este identic" (58). Deosebirea dintre ele rezidă, în principal, în circumstanţele şi condiţiile diferite în care apar. Accesul convulsiv apare în contextul schiţat mai sus, iar criza comiţială pe un creier cu prag convulsivant scăzut, care răspunde prin „paroxisme cu caracter repetitiv" la excitanţi exogeni sau endogeni, care la individul normal nu sînt capabili să le declanşeze. Reactivitatea patologică de acest fel este determinată de existenţa unor focare cerebrale epileptogene (58). Encefalitele au şi ele un rol bine cunoscut în inducerea unor asemenea focare, crizele comiţiale fiind consemnate adesea, în special în cadrul sechelelor consecutive afectării acute a creierului.

În sfîrşit, un criteriu care justifică situarea convulsiilor la interferenţa dintre simptomatologia neurologică şi psihiatrică, îl constituie faptul că impresionează tot atît de profund ca şi coma şi atrage brutal atenţia asupra unei grave tulburări encefalitice. De diferite intensităţi, de durată variabilă au fost observate la 128 din cele 195 de encefalite (65,6 %), studiate în acest prim lot al nostru. Este interesant de notat că, în imensa majoritate a cazurilor (90 %), convulsiile au fost generalizate, numai la 13 bolnavi fiind localizate, ceea ce demonstrează caracterul lor prin excelenţă difuz în encefalite, care sugerează corelarea fiziopatologică cu edemul cerebral şi tulburările circulatorii, ce induc tablouri clinice mai complexe şi mai extinse, decît cele care corespund leziunii propriu-zise.

Scanned with OKEN Scanner

În interpretarea atît a incidenței, cît și aspectului acestora, trebuie să se țină seama că observațiile sînt făcute aproape în exclusivitate la copii. Apropiată de convulsii, cel puțin prin componenta centrală, este plafonarea, privirea fixă, semnalată la 24 de bolnavi.

În aceeași categorie, la granița dintre neurologie și psihiatrie, se înscriu, prin natura lor complexă, o serie de *sindroame neurologice corticale*. Între acestea, afazia adevărată, completă și complexă și afazia motorie au fost observate în 9 cazuri. Anartria, ca modalitate de afazie motorie pură, cu conservarea componentei receptiv-senzoriale a limbajului, după unii autori considerată ca afazie adevărată, după alții nu, a fost consemnată la un singur bolnav. Tot așa și apraxia, tulburare prin excelență corticală. Mutismul akinetic, deși are o mare componentă psihică, reprezentînd o tulburare a stării de conștiență, poate fi tot așa de bine încadrat și în această categorie, întrucît patogenia lui este legată de existența de leziuni la diverse niveluri ale sistemului reticular activator ascendent. Această tulburare a fost consemnată la trei copii.

Apropiată categoriei largi a apraxiilor, dar mai ales a anartriei, este disartria, dar aceasta ne apropie în bună măsură de cea de a treia grupă simptomatologică din sistematizarea noastră. În studiul de față, disartria a fost consemnată în evoluția a 8 bolnavi.

Desigur că între diferitele grupe simptomatologice — cu maximă probabilitate existente, totuși arbitrar stabilite de noi — nu există demarcație precisă, ci mai degrabă se intrică adeseori, de o manieră care face dificilă delimitarea. La un asemenea mod de gîndire, conduce de pildă încercarea de a încadra cefaleea și corelativele ei frecvente. Cefaleea — deși dificil de sesizat, exprimat și apreciat în special la copilul mic — a fost totuși notificată în 28 % din cazuri. Asocierea fotofobiei a fost rară, în contrast cu prezența semnelor meningiene, care au fost consemnate în 26 % din cazuri.

Deja ultimele simptome, relatate mai sus, ne apropie de categoria manifestărilor neurologice propriu-zise de etiopatogenie predominant cerebrală (corticală și subcorticală).

În a treia grupă din sistematizarea noastră, între principalele *sindroame de localizare corticală*, un prim loc îl deține hemipareza spastică, însoțită de prezența semnului Babinski, exagerarea reflexelor osteotendinoase, uneori clonus și trepidația epileptoidă a piciorului, scăderea reflexelor cutanate abdominale și abolirea reflexelor cremasteriene. Sindromul clinic de neuron motor central, provocat de leziuni ale originii principale a fasciculului piramidal în scoarța frontală, aria 4, sau a traiectului fasciculului piramidal (186), exprimat prin deficit motor de tipul hemiplegiei, tulburări de tonus de gen spastic, fenomenul „lamei de briceag" și altele a fost consemnat într-un procent ridicat în observațiile noastre. Hemiplegia flască, tranzitorie sau nu, de aceeași patogenie a fost surprinsă la 4 bolnavi. Tetrapareză, dar mai ales parapareză și singular monopareză și monoplegie, cu semnul Babinski pozitiv au fost consemnate la un număr total de 19 bolnavi. În general, genul de paraplegie spastică și excepțional flască apare rar

Scanned with OKEN Scanner

în tabloul clinic al encefalitelor și poate rezulta atît din afectarea trunchiului cerebral, cît și a emisferelor cerebrale, concretizînd în fapt un aspect simptomatic al leziunii de neuron motor central.

În același context al manifestărilor neurologice de origine corticală, devierea conjugată a ochilor și a capului spre partea opusă leziunii, indicînd interesarea ariilor 6 și 8 (234), s-a observat în tabloul clinic a 27 encefalite din lotul nostru, deci în 14 % din cazuri.

Automatismul psihomotor dependent de formațiunile corticale și subcorticale ale lobului temporal (234), exprimat prin mișcări repetate de masticație a apărut numai în 2 cazuri. Mișcările de propulsie și retractare alternativă ale limbii („mișcări de trombon") au fost prezente la 7 bolnavi (probabil automatisme declanșate prin leziuni corticale și subcorticale).

Între afecțiunile inflamatorii ale cerebelului, encefalitele virale primitive (în primul rînd provocate de arbovirusuri) dețin un loc important (58). La bolnavii studiați în lucrarea noastră, *simptomele care exprimă afectarea paleocerebelului sau vermisului*, în principal tulburările de echilibru cu deviere omolaterală, ca și mersul ebrios, nesigur, titubant, cu baza de susținere lărgită, realizînd tipul de ataxie vermiană, au fost consemnate în 20% din cazuri, ceea ce poate reprezenta încă un argument în susținerea etiologiei probabil arbovirale pentru o parte a encefalitelor din acest grup cu etiologie neprecizată. Tremurătura intențională, dismetria, hipermetria, adiadocokinezia, hipotonia musculară, exprimînd predominant afectarea neocerebelului, au fost întîlnite la 8% din bolnavi. Însumate, manifestările cerebeloase apar relativ bine reprezentate în lotul nostru, cu atît mai mult, cu cît este vorba de copii, dintre care destui prea mici, pentru a se putea efectua și aprecia o serie de probe revelatoare ale disfuncțiilor creierului mic.

Manifestări extrapiramidale de tipul sindromului paleostriat hiperton-hipokinetic, al sindromului neostriat hipoton-hiperkinetic sau de tip mai extins și difuz, traducînd corelațiile sistemului extrapiramidal propriu-zis cu alte formații, în special subcorticale (substriate și reticulate), s-au constatat la 48 de bolnavi (24,6%) și s-au concretizat în hipertonie, contractură ceroasă, mișcări dezordonate, involuntare, coreiforme, hiperkinezie, spasm de torsiune, facies imobil. Simptomatologia extrapiramidală se remarcă, de asemenea ca un element clinic caracterizant pentru encefalitele primitive de etiologie arbovirală.

Nistagmusul simptomatic (spontan sau „cu resort") „în opoziție cu nistagmusul pendular, care rezultă în general dintr-un defect de fixare sau dintr-o tulburare a vederii maculare" (186), recunoaște o etiopatogenie complexă și am putea considera că reprezintă trăsătura de unire între seria de manifestări neurologice cortico-subcorticale și afectările de nervi cranieni. Aceasta întrucît el poate fi consecința unor leziuni ale căilor de proiecție centrală a aparatului vestibular sau ale căilor de asociere ale nucleilor oculomotori (așa-numitul nistagmus central) sau unor leziuni ale aparatului vestibular periferic sau ale

Scanned with OKEN Scanner

nervului vestibular (așa numitul nistagmus periferic). Nistagmusul a fost notat la 25 din bolnavii noștri (12,8%).

Nervii cranieni au fost interesați la 105 cazuri de encefalită. Strabismul paralitic sau neconcomitent, în care deviația globilor oculari este produsă prin paralizii oculomotorii, de fapt singurul care interesează în contextul simptomatologic al encefalitelor acute, trebuie diferențiat de strabismul concomitent, neparalitic, caracterizat între altele, printr-o existență îndelungată și lipsa diplopiei. Formele de strabism paralitic observate de noi au fost numai cele de strabism convergent și divergent, provocate prin leziuni ale neuronului periferic, nefiind consemnate tipurile de strabism supra- sau subvergent, determinate de lezarea mușchilor ridicători sau rotatori. Convergent, prin lezarea oculomotorului extern (perechea a VI-a) sau divergent, prin lezarea oculomotorului comun (perechea a III-a), strabismul paralitic a fost prezent la 21 de bolnavi.

Tulburările motilității oculare s-au manifestat ca ptoză palpebrală datorită paraliziei ridicătorului pleoapei, prin lezarea perechii a II-a, la 10 copii cu encefalită. Midriază (diametrul pupilei peste 5 mm), mioză (diametrul sub 2 mm), inegalitate pupilară sau anizocorie (mioză sau midriază unilaterală), determinate în encefalite prin leziuni ale mezencefalului, s-au constatat la 15 bolnavi.

Parezele sau paraliziile de nerv facial de tip central, prin lezarea căii corticonucleare (fascicul geniculat) au fost observate la 15 bolnavi, fiind mai rare decît cele de tip periferic. În majoritatea cazurilor, s-au însoțit de hemiplegie sau hemipareză spastică omonimă, ceea ce indica interesarea concomitentă a fasciculului piramidal.

Parezele sau paraliziile de nerv facial de tip periferic, determinate de leziuni ale nucleului sau ale nervului periferic, au apărut cu o frecvență aproape dublă la 29 de bolnavi. Rareori, s-au asociat tulburări gustative (hipogenezie sau agenezie) sau cu modificări ale funcțiilor vegetative ale facialului (lacrimație, salivație, vasomotricitate).

Tulburările de deglutiție prin atingerea centrilor bulbari ai deglutiției, ca și prin lezarea perechilor a IX-a și a X-a, au fost consemnate la 18 encefalite.

Rigiditatea prin decerebrare, inclusă de Fog în sindroamele mezencefalice, dar traducînd de fapt leziuni ale substanței reticulate „situate caudal față de nucleul roșu și rostral față de nucleii vestibulari", care „eliberează zona facilitatorie a formației reticulate a trunchiului cerebral și a nucleilor vestibulari" (58), a fost observată la 21 de bolnavi (10,8%), dintre care 19 au evoluat letal.

Simptomatologia neurovegetativă (lăcrimare, sialoree, fenomene vasomotorii, transpirații profuze, facies vultuos), produsă prin mecanisme etiopatogenice complexe, cu sediul principal în trunchiul cerebral (bulb, protuberanță, mezencefal, formație reticulată), s-a remarcat la 22 de bolnavi (11,3%).

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările respiratorii (respirație Cheyne-Stokes), prin afectarea formației reticulate mezencefalopontine și a bulbului, au fost rare în observațiile noastre (10 bolnavi).

Tulburările cardiovasculare (tahicardie, mai rar bradicardie) au fost determinate prin lezarea centrilor bulbari (cardioinhibitor, cardioaccelerator, vasoconstrictor, vasodilatator). De asemenea, în 10 cazuri au apărut stări colapsoide, exceptînd insuficiența circulatorie periferică, apărută în stadiul final la formele letale.

Vărsăturile de origine centrală, neînsoțite de efort, consecință a hipertensiunii intracraniene prin edem cerebral marcat sau a afectării trunchiului cerebral, îndeosebi a bulbului (sau prin interesarea glosofaringianului și vagului) (41%), au fost observate la 80 de bolnavi.

Tulburările termice, reprezentate de hipertermie, prin dereglare nervoasă centrală au fost înregistrate la 40 de bolnavi (20,5%). Hipertermia a apărut mai ales în cazurile letale. Hipotermia a fost observată foarte rar, însoțind colapsul.

Tulburările neuromotorii, corespunzătoare encefalitei joase (centroperiferică sau encefalomielita), prototipic reprezentate în encefalita de primăvară-vară, a fost relativ rar exprimată în lotul nostru. Cefaloplegia s-a observat numai la 17 bolnavi. Alte paralizii de origine periferică (tetrapareze, mono- sau dipareze brahiale, parapareze, monopareze inferioare sau plegii flaște, hipotone, însoțite de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase) au fost consemnate în 18 cazuri. Diminuarea reflexelor osteotendinoase a fost observată în 37 de cazuri, putînd fi pusă mai ales pe seama alterării stării generale, a adinamiei și a hipotoniei musculare, a reducerii generale a intensității răspunsurilor nervoase și a creșterii timpului de latență, care se întîlnesc adeseori în toate bolile grave ale copilului.

În ultima grupă a simptomatologiei de primă importanță sînt *interesările meningiene* concomitente encefalitelor propriu-zise. Dacă pentru majoritatea cazurilor este valabilă aserțiunea după care fiecare meningită își are „encefalita" ei și invers fiecare encefalită meningita ei, totuși fiecare din ele își păstrează individualitatea ca entitate nozologică distinctă și, după cum vom vedea și în studiul nostru, o bună parte din encefalite nu sînt însoțite de modificări exprese ale L.C.R. sau de prezența semnelor meningiene. În acest sens, semnele meningiene s-au observat la 50 de bolnavi (24,6%), iar modificările patologice ale L.C.R. (niciodată prea importante) s-au constatat în 56,8% din cazuri. Aceasta ar pleda pentru etiologia arbovirală deoarece, în regiunea noastră, arbovirusurile sînt prin excelență encefalitogene și determină meningite seroase acute mai rar decît în alte părți ale globului.

Dintre manifestările din această categorie, menționăm leucocitoza finală la 4 copii cu encefalită și altele încă mai rar consemnate: opistotonus, fibrilații musculare, retenție de urină, penis în erecție. La periferia acestei grupe, ca semne de suferință din partea altor organe și aparate, în afara sistemului nervos, s-a notat prezența durerilor ab-

Scanned with OKEN Scanner

dominale şi a diareei (17 cazuri), existenţa a variate erupţii cutanate (10 cazuri).

Sintetizînd particularităţile tabloului clinic, care ar putea orienta diagnosticul către etiologia arbovirală, considerăm ca reprezentative acelea care au fost observate cu o mai mare frecvenţă şi anume: convulsiile (65,6%), coma (53%), sindromul piramidal (30,7%), manifestările extrapiramidale (24,6%), tulburările cerebeloase (20%), parezele şi paraliziile de facial (22,6%), hipertermia (20,5%).

Neuroinfecţii acute determinate de enterovirusuri

Enterovirusurile, între multiplele şi variatele lor tropisme, îşi etalează adeseori pe prim plan capacitatea neuropatogenă. Polimorfismul clinic al neuroinfecţiilor enterovirale este dominat nu atît prin frecvenţă, cît prin importanţă, de *boala paralitică,* alături de care encefalita şi meningita acută reprezintă alte modalităţi de afirmare.

Consideraţii generale asupra enterovirusurilor

După ce Enders, în 1949, a cultivat virusurile poliomielitice în culturi celulare, au fost descoperite numeroase enterovirusuri noi. În 1957, a fost constituită familia enterovirusurilor, cuprinzînd virusurile poliomielitice, virusurile Coxsackie şi virusurile ECHO, care a fost încadrată în grupul picornavirusurilor. Enterovirusurile conţin acid ribonucleic în constituţie, au dimensiuni mici (17—28 milimicroni), sînt insensibile la eter, nu au înveliş pericapsidal, posedă capside care cuprind 32 de subunităţi morfologice (capsomeri), au simetrie cubică şi formă icosaedrică, au cristale intracelulare fibrilare, posedă hemaglutinine (unele tulpini) şi antigene fixatoare de complement (dau reacţii mai ales specifice de grup decît de tip), au ca habitat principal şi ca sediu de multiplicare tubul digestiv, în primul rînd intestinul.

Familia enterovirusurilor cuprinde 3 grupuri principale şi anume:

1. *Virusurile poliomielitice* cuprind tipurile I, II şi III. Tipul IV, de Karaganda, a fost identificat ca virus Coxsackie A, tipul 7, dar cu neuropatogenitate similară grupului poliomielitic.

Virusurile poliomielitice cresc pe variate linii celulare (rinichi de maimuţă, amnios uman, celule Hela etc.). Patogenitatea lor pentru maimuţă este bine cunoscută.

2. *Virusurile Coxsackie,* al doilea grup descoperit în ordine cronologică, cuprind subgrupa A şi subgrupa B, prima incluzînd 26 de serotipuri, iar a doua 6 serotipuri. O parte din serotipurile A nu cresc pe culturi celulare, în timp ce virusurile Coxsackie B se multiplică pe celule de maimuţă, Hela şi celule umane. Virusurile Coxsackie sînt patogene pentru şoarecele sugar la care subgrupa A produce miozită generalizată şi paralizii, iar subgrupa B provoacă miozite în focar şi leziuni multiple în sistemul nervos, ficat, miocard şi pancreas. Virusurile Coxsackie A deţin o poziţie patogenă particulară prin capacitatea

Scanned with OKEN Scanner

lor de a produce leziuni neuronale şi paralizii de tip flasc, cînd sînt inoculate intracerebral la maimuţă.

3. *Virusurile ECHO* cuprind 31 de tipuri antigenice distincte (după unii 33 sau 35 de tipuri) (159). Se dezvoltă pe culturi celulare de rinichi de maimuţă. Lipsa de patogenitate pentru maimuţă le deosebeşte de virusurile poliomielitice, iar incapacitatea de a îmbolnăvi şoarecele sugar (cu excepţia unor tulpini de tip 9), le diferenţiază de virusurile Coxsackie. Deci virusurile ECHO (exceptînd tipul 9) s-au dovedit incapabile de a provoca o boală aparentă la animale de laborator. La început s-a afirmat că ar avea puţine corelaţii cu îmbolnăviri umane caracteristice, de unde şi denumirea de ECHO enteric-cytopatogenic-human-orphan, dar ulterior virusurile ECHO s-au dovedit ca agenţi patogeni cauzali pentru variate îmbolnăviri umane.

Relaţii enterovirale şi enteroheterovirale

După Thieffry (220) relaţia dintre prezenţa unui anumit enterovirus şi patologia umană corespondentă este „foarte strictă" pentru virusurile poliomielitice, este mai „laxă" pentru virusurile Coxsackie şi „aleatorie" pentru virusurile ECHO. În general, corelaţiile etiologice dintre izolarea de enterovirusuri şi unele entităţi clinice necesită interpretări prudente, fiind necesare cercetări suplimentare şi în special teste serologice.

Relaţiile reciproce dintre diversele grupuri de enterovirusuri aduc elemente noi, care cresc complexitatea problematicii etiopatoclinice în domeniul enterovirozelor.

Prezenţa virusurilor Coxsackie din grupa A duce la o creştere a receptivităţii faţă de virusul poliomielitic. Experimental pe maimuţe, infecţia cu virusuri Coxsackie din grupul A (tip 7 sau 14), la un interval de 5—25 de zile după infecţia cu virus poliomielitic, a dus la o netă agravare a poliomielitei la majoritatea animalelor, iar histopatologic la leziuni ale coarnelor anterioare ale măduvei, mult mai pronunţate decît la animalele martor.

Experimental, N. Cajal şi colab. (47), prin infecţia mixtă a fibroblastelor embrionare umane cu tulpină Sabin tip 3, inactivată prin raze ultraviolete, şi cu Coxsackie A_7 activ, observă un fenomen de îmbogăţire produs de virusul inactivat asupra capacităţii formatoare de plaje a virusului activ. Fenomenul este valabil numai într-o singură direcţie, deoarece nu se mai observă atunci cînd Coxsackie A_7 este inactiv. S-a semnalat o proporţie mare de izolări de Coxsackie A într-o populaţie infantilă în cursul unei epidemii de poliomielită cu tipul I de virus, remarcabilă prin procentajul ridicat de forme clinice paralitice, infecţia simultană contribuind probabil la severitatea îmbolnăvirilor (85).

Caracterul sinergic al unor atari asocieri este sugerat şi de izolarea concomitentă a virusurilor poliomielitice şi Coxsackie în trei cazuri de neuroinfecţii survenite într-o populaţie vaccinată antipolio-

Scanned with OKEN Scanner

mielitic, dar mai ales decelarea simultană în L.C.R., la un copil cu paraplegie severă a unui virus poliomielitic tip II şi a unui virus Coxsackie A 9 (230).

Între virusurile poliomielitice şi virusurile Coxsackie B nu s-au semnalat sinergisme, ci constant relaţii de interferenţă. Interferenţa pronunţată între Coxsackie B şi virusurile poliomielitice a fost evidenţiată pe şoareci. La om, fenomenul se remarcă prin faptul că epidemiile de boală Bornholm nu sînt niciodată simultane sau contemporane cu epidemiile de poliomielită (85, 197). Multe tipuri de ECHO sînt adeseori asociate cu virusuri poliomielitice (196).

S-au semnalat, de asemenea, asocieri între enterovirusuri, remarcîndu-se că o asociere de virus poliomielitic tip I şi de virus ECHO tip 14, devine mai puţin neurovirulent (71).

De asemenea, nu rareori se izolează două tipuri din acelaşi grup de enterovirusuri.

Problema interrelaţiilor reciproce dintre grupurile şi tipurile de enterovirusuri rămîne încă deschisă şi reclamă noi cercetări şi elucidări în viitor.

Recent s-a abordat domeniul asocierilor între enterovirusuri şi virusuri din alte familii, care posedă o capacitate neuropatogenă bine cunoscută sau abia prezumată. Acest aspect se află într-un proces avansat de defrişare. H. Pette (184) a studiat histologic două cazuri de encefalită diseminată acută cu evoluţie letală apărută la doi tineri, la aproximativ 10 zile după vaccinarea cu tipul I de virus poliomielitic. Autorul a constatat leziuni de poliomielită în măduva spinării şi leziuni de encefalomielită diseminată în întregul sistem nervos central. Această configuraţie histopatologică a sugerat ipoteza unei duble infecţii, cu virus poliomielitic vaccinal atenuat şi cu un mixovirus, deoarece este cunoscut că în infecţiile cu mixovirusuri (rujeolic, urlian, gripal, paragripal) se poate dezvolta o encefalomielită demielizantă sau perivenoasă. De altfel, unul din cazuri a prezentat o reacţie de fixare de complement pozitivă faţă de virusul gripal. Acelaşi autor (185) semnalează cazul unui copil care la 5 zile după vaccinarea orală antipoliomielitică a prezentat o infecţie respiratorie febrilă, urmată de polinevrită severă şi moarte. Histopatologic, s-au constatat leziuni caracteristice polinevritei cu mixovirusuri (distrucţie a tecilor de mielină în nervii periferici cu distrugere moderată a cilindraxilor); fixarea de complement a fost pozitivă (1:640), faţă de virusul paragripal 2, iar reacţiile serologice pentru virusul poliomielitic au rămas negative. S-a demonstrat astfel că enterovirusurile singure (mai ales poliomielitic unic) nu pot provoca poliradiculonevrite de tipul Guillain-Barré, impunîndu-se supoziţia unei infecţii asociate. Ambele afecţiuni constituie apariţii extrem de rare în timpul sau după epidemiile de poliomielită, sau consecutiv vaccinării cu virus poliomielitic atenuat (184, 185), reclamînd întotdeauna investigaţii susţinute pentru identificarea virusului asociat. Ipoteza asocierii entero- cu mixovirusurile este demonstrată experimental prin capacitatea virusurilor poliomielitice şi rujeolic

Scanned with OKEN Scanner

de a se multiplica simultan în culturi de țesuturi (184, 185). Recent, virusul rujeolic (sau un virus asemănător) a fost incriminat în etiologia panencefalitei sclerozante subacute (3, 24, 108, 118, 143, 182, 194, 202, 203, 242), termen sub care sînt unificate actualmente leucoencefalita sclerozantă subacută (von Bogaert), encefalita subacută cu incluzii (Dawson) și panencefalita nodulară (Pette-Döring), ceea ce subliniază capacitatea neurotropă a unor mixovirusuri.

Domeniul asocierilor virale, cunoaște în ultima vreme o nouă extindere prin descoperirea infecțiilor cu „slow-virus" sau infecții virale lente ale sistemului nervos central (vezi cap. „Infecții virale lente ale sistemului nervos central").

S-ar mai putea ca asocierile de virusuri cu potențial infecțios latent cu tipuri, grupuri sau familii diferite de virusuri să determine nu o acțiune sinergică, ci una antagonică, interferîndu-se reciproc. Producția de interferon favorizată de prezența unui virus cu perioadă lungă de latență, ar putea să joace un rol important în influențarea cursului dublei infecții. Se mai poate reactualiza problema așa-numitului virus encefalitogen, a cărui presupusă permanentă prezență în stare de latență, la nivelul encefalului ar fi responsabilă de producerea encefalitei (cel puțin ca o ipoteză patogenică în encefalitele secundare bolilor infecțioase).

În asocieri și interacțiuni enterovirale și enteroheterovirale, rezultatele deplasărilor biovectoriale pozitive, de potențializare reciprocă sau sinergice se înscriu alături de cele de tip negativ, de inhibare reciprocă sau antagonice, într-o dinamică de mare variabilitate, incluzînd și posibilitatea de neutralizare a acțiunii unui virus prin altul. Această situație se apropie de aceea a prezențelor virale simultane indiferente. Eventualitatea descoperirii și utilizării unei terapii antivirale etiotrope, cu inhibarea unuia dintre componenții unor ecosisteme virale, poate contribui la ieșirea din echilibrul aparent, din starea de latență sau din zona interrelațiilor subliminare.

De asemenea, nu trebuie niciodată neglijat organismul uman, terenul pe care se desfășoară toate aceste acțiuni. Pe lîngă invocarea fenomenului de paraimunitate, definit de St. Nicolau ca rezistență nespecifică paraspecifică, și binecunoscutul fenomen de interferență, intervine o serie mare de alți factori care țin atît de virusurile în cauză, cît și de organismul parazitat. Dintre acestea, se remarcă influențele de ordin genetic.

H. Pette (184, 185) insistă asupra factorului genetic, discutînd posibilitatea ca un virus poliomielitic atenuat să poată dezvolta o encefalită diseminată sau o poliomielită paralitică.

Dacă nu poate fi exclusă posibilitatea unui factor activator, ca adjuvant într-o infecție cu virus poliomielitic atenuat, sau nu poate fi neglijată posibilitatea unei stări de sensibilizare a organismului față de complexul vaccinal, cu atît mai mult nu trebuie să se ignore faptul, că virusul poliomielitic este modificat genetic în constituția acidului ribonucleic, antrenîndu-se astfel o alterare în natura antige-

Scanned with OKEN Scanner

nului. Stabilitatea unor atari modificări genetice, fortuite sau dirijate experimental, constituie o problemă de imensă importanţă, care continuă să preocupe din ce în ce mai amplu, pe măsura dezvoltării imunizărilor active împotriva unor neuroviroze — poliomielita în primul rînd — prin administrarea de vaccinuri în componenţa cărora intră virusuri vii atenuate. La virusurile neurotrope, atenuare însemnează pierderea ireversibilă a capacităţii lor de invadare şi de afectare a sistemului nervos central. Recunoaşterea tulpinilor vaccinale cu modificările calitative corespondente şi testarea stabilităţii caracterelor principale care confirmă atenuarea, se realizează în principiu prin studierea markerilor genetici, destul de variaţi şi numeroşi actualmente, dar de valoare adeseori relativă (160).

Neurovirulenţa tulpinilor atenuate este adeseori uşor crescută prin trecerea de la om la om, mai ales pentru tipul III de virus poliomielitic. Evoluţia acestui proces nu este progresivă, ci ondulantă, iar neurovirulenţa redobîndită, nu este comparabilă cu aceea a tulpinilor sălbatice.

Importanţa influenţelor de ordin genetic, este subliniată încă de mulţi virusologi. Astfel, Melnick (126) sistematizează relaţiile intervirale în interacţiuni genetice şi negenetice, făcînd din parametrul genetic criteriul principal.

Interacţiunile virale genetice au ca modalităţi principale: a) recombinarea (apariţia de descendenţi care poartă trăsături care nu se găsesc împreună la nici unul din ascendenţi); b) recombinarea încrucişată între genomul unui virus activ şi genomul altui virion inactiv; c) reactivarea prin multiplicare (un virion inactiv este redat activ prin inactivarea cu unul sau alte virusuri, inactive, existente în celulă).

Interacţiunile virale negenetice sînt următoarele: a) *asocierea*, amestecarea sau combinarea fenotipică (asocierea unui fenotip cu un genotip heterolog, constînd din incorporarea întîmplătoare a unui genom viral în capsida unui virus diferit); b) *amestecarea* sau *combinarea genotipică* sau *„heterozygosis“* (o singură particulă virală are descendenţi de două tipuri parentale distincte); c) *interferenţa* (inhibarea multiplicării unui virus suprainfectant într-o celulă anterior parazitată de un virus iniţial infectant); d) *potenţarea, exacerbarea* sau *creşterea* producţiei de virus, ca rezultat al coinfecţiei cu un alt virus; e) *complementaţia sau complementaritatea* (interacţiunea între 2 virusuri, unul sau ambele defective, care duce la multiplicarea unuia sau ambelor în condiţii în care replicarea nu s-ar fi produs în mod obişnuit.

Implicaţii ale vaccinării antipoliomielitice şi consideraţii epidemiologice

Aplicarea în masă a vaccinării antipoliomielitice, mai ales cu virus atenuat, a generat situaţii noi atît în privinţa etiologiei şi circulaţiei în populaţie a diferitelor tipuri şi grupuri de enterovirusuri, cît şi a aspectului patogenic şi clinic al acestora.

Scanned with OKEN Scanner

În domeniul etiologic și în sectorul relațiilor intervirale a apărut un element nou; prezența virusului poliomielitic vaccinal, atenuat. Clinic, a apărut și s-a consolidat o formă clinică nouă de „poliomielită a vaccinaților". De asemenea, nu se poate trece cu vederea existența rară și excepțională a unor manifestări clinice care pot constitui complicații ale vaccinării antipoliomielitice. Modificările ecologiei virale intestinale, scăderea circulației virusurilor poliomielitice sălbatice și înlocuirea lor cu tulpinile vaccinale, reprezintă situații și condiții noi, care nu pot rămîne fără repercusiuni asupra capacității de afectare a sistemului nervos central, de către celelalte grupe de virusuri enterice. Dificultățile de sesizare a acestor implicații sînt mari actualmente, atît cînd ne referim la formele neuroparalitice, cît și la meningitele seroase acute și encefalitele cu enterovirusuri (37, 38, 40, 41, 87, 120, 207, 208, 222, 230).

Epidemiologic, au dispărut epidemiile de poliomielită, cel puțin raportat la situația și condițiile actuale ale țărilor care au aplicat vaccinarea antipoliomielitică în masă, între care și țara noastră (208). Acmeul verno-autumnal s-a tocit spre aplatizare pentru poliomielită, dar nu s-ar putea afirma același lucru despre îmbolnăvirile cu celelalte enterovirusuri (Coxsackie și ECHO), a căror prezență, sub forma manifestărilor clinice aparente, continuă să se facă simțită cu aceiași mai mare frecvență vara și toamna (120, 125).

Între mulți alții, Höpken (120), a sistematizat o serie de observații, valabile pentru epoca anterioară vaccinării antipoliomielitice cu virus viu atenuat, dar putînd arunca o lumină complementară și asupra unor aspecte actuale ale epidemiologiei enterovirozelor. Astfel, se menționează cunoscutul paralelism între infecțiile poliomielitice și infecțiile cu celelalte enterovirusuri, existînd înainte de vaccinare o proporție constantă. În anii cu o incidență crescută a poliomielitei, au apărut în număr mare și îmbolnăviri cu celelalte enterovirusuri, dar curba epidemiologică a infecțiilor și îmbolnăvirilor cu virusuri Coxsackie și ECHO, deși similară celei poliomielitice, rămînea independentă de aceasta. Modificarea și variabilele raportului între infecțiile poliomielitice și cele nepoliomielitice, în perioada postvaccinală se află în evidentă dinamică și formularea unor aprecieri și enunțări de mai largă generalitate și valabilitate, reclamă acumularea în continuare de noi și multe fapte de observație. Incidența paraliziilor faciale, de etiologie încă obscură ipotetică și discutabilă în marea majoritate a cazurilor, dar cu implicații relaționale cu enterovirusurile, adeseori fără sfială afirmate și numai arareori mai insistent sugerate prin izolarea vreunui agent prezumabil cauzal, apare mai puțin modificată de vaccinarea antipoliomielitică.

Sezonul incidenței maxime fiind reprezentat de perioada caldă a anului, enterovirozele se situează printre bolile cu transmisibilitate preponderent digestivă; dar nu trebuie ignorată și subestimată importanța căii de transmitere aeriană, a cărei posibilitate este demonstrată atît prin existența epidemiilor în anotimpul rece, cît și prin prezența

Scanned with OKEN Scanner

enterovirusurilor în faringe în primele 2—3 zile de boală. Prezența lor în faringe și în căile respiratorii superioare condiționează o eventuală facilitate a invadării etajelor superioare ale sistemului nervos central, în condițiile existenței unor factori favorizanți, ca amigdalectomia de exemplu. Localizarea preferențială, în raport cu apropierea porții de intrare, și raporturile anatomice ale căii de propagare a infecției sînt sugerate de unele modele experimentale, ca și de observații clinice în legătură cu encefalite de altă etiologie, în primul rînd herpetică. Transmiterea este posibilă și pe cale indirectă, prin apă, alimente, muște.

Răspîndirea enterovirusurilor este destul de mare în populație, mai ales în contingentul infantil. Se estimează că, în unele regiuni, 1/3 din copiii normali excretă, în anumite perioade ale anului, cel puțin unul din enterovirusuri.

Aplicarea în masă a vaccinării antipoliomielitice cu virus viu atenuat a făcut și mai dificilă interpretarea rolului enterovirusurilor izolate, determinînd modificări evidente în circulația enterovirusurilor în ansamblu. Dacă limitarea masivă a incidenței virusului poliomielitic sălbatic prin introducerea în circulație a virusului poliomielitic vaccinal, este un fapt sigur, în privința influențării circulației celorlalte enterovirusuri, rezultatele cercetărilor sînt mai puțin concludente. Nu s-a obținut excluderea totală din circulație a virusurilor poliomielitice sălbatice; prezența lor continuă să fie semnalată, cu o incidență foarte scăzută, în diverse teritorii unde s-a aplicat vaccinarea antipoliomielitică cu vaccin cu virus viu atenuat, între care și țara noastră. Astfel, în București, s-a constatat o schimbare în distribuția tipurilor de virus poliomielitic, cu predominența izolării aproape egalitare a tipurilor II și III, în timp ce în perioada antevaccinală prezența tipului I era mult mai frecventă (41, 207). O proporție însemnată a acestor tipuri a fost izolată în lunile care au urmat campaniei de vaccinări, iar altele în intervalul iunie-ianuarie, deci cînd practic ar trebui să nu mai fie vorba de tulpini vaccinale, ci mai degrabă de prezența virusurilor poliomielitice sălbatice. M. Voiculescu și Silvia Bruckner (230) consideră că simptomatologia clinică paralitică, sezonalitatea și incidența izolărilor de virusuri poliomielitice din neuroinfecții demonstrează indirect existența încă în țara noastră a tulpinilor sălbatice. De altfel, prezența virusurilor sălbatice a fost semnalată în multe țări, în etapa postvaccinală.

Tipul III de virus poliomielitic, care poate genera manifestări variate, de la boli febrile nediferențiate și meningite seroase acute la paralizii „majore" și tablouri encefalitice, a fost izolat cu mai mare frecvență decît celelalte tipuri, de la cazurile de îmbolnăviri paralitice apărute după imunizarea antipoliomielitică cu virus viu atenuat, în perioada vaccinărilor în intervalul corespunzător fostului sezon epidemic (37). Faptul a fost explicat prin imunogenitatea mai slabă a tipului III de virus poliomielitic, care conferă o protecție mai redusă și mai puțin durabilă decît tipurile I și II. Tulpina vaccinală de tip III din vaccinul Sabin ar diferi semnificativ, prezentînd o stabilitate genetică

Scanned with OKEN Scanner

mult mai fluctuantă. Situaţia particulară a tipului III de virus poliomielitic este mai evidentă în Europa decît în S.U.A. (222). Astfel, în Ungaria, între 1961 şi 1965, din 20 de cazuri de poliomielită paralitică apărute la copii între 5 1/2 şi 19 luni, 12 au apărut în afara sezonului epidemic şi la un interval de 9—24 de zile după administrarea tipului III sau tipurilor I şi III de virus vaccinal, considerîndu-se deci ca probabil datorite vaccinării. În Polonia, în vara anului 1968, s-a observat o epidemie de 500 de îmbolnăviri cu tipul III de virus poliomielitic. Silvia Bruckner şi colab. (41) au observat, după introducerea vaccinării cu virus viu atenuat, 2 cazuri de neuroviroză paralitică şi encefalitică cu evoluţie letală, de la care s-au izolat virusuri poliomielitice tip III. În S.U.A., îmbolnăvirile asociate vaccinării antipoliomelitice au survenit cu predilecţie la adulţi. În anii neepidemici 1966—1967, 8 din cele 16 cazuri au apărut la contacţii vaccinaţilor, fiind implicate în geneza lor toate cele trei tipuri de virusuri poliomielitice. Situaţia particulară a tipului III poate avea consecinţe probabile şi în privinţa spectrului etiologic al encefalitelor enterovirale, un alt domeniu important al infecţiilor nervoase provocate de virusurile poliomielitice.

O altă consecinţă posibilă a ruperii echilibrului ecologic prin introducerea vaccinării antipoliomielitice în masă cu virus viu atenuat, o constituie prezumata creştere în circulaţie şi în patologie a incidenţei celorlalte două grupe de enterovirusuri: Coxsackie şi ECHO. Această ipoteză părea confirmată într-o serie de teritorii, în perioada imediat următoare vaccinării; în anii ulteriori şi în alte zone geografice, fenomenul a fost demonstrat mai rar sau abia a fost infirmat. Silvia Bruckner şi colab. au constatat în ultimii ani o incidenţă progresiv ascendentă a virusurilor ECHO şi Coxsackie (41). Aceeaşi tendinţă la scădere este destul de bine marcată în datele comparative pe anii 1967—1968 privind izolările virusului ECHO pe teritoriul R.D.G. (18).

Considerarea extinsă şi de ansamblu a epidemiologiei infecţiilor umane generate de enterovirusuri este necesară în aprofundarea cunoaşterii oricărui sector al patologiei enterovirale, inclusiv cel al encefalitelor, deşi acestea apar în imensa majoritate sub formă de cazuri sporadice.

Elemente de patogenie în enteroviroze

Capacitatea diferitelor grupe de enterovirusuri de a provoca îmbolnăviri umane, în primul rînd neuroinfecţii, reprezintă o problemă de primă importanţă, virusurile poliomielitice, a cărui expresie clinică majoră este boala neuroparalitică, reprezintă capitolul cel mai important din domeniul patologiei umane cauzate de enterovirusuri.

După schema devenită aproape clasică, în patogenia enterovirozelor, sînt recunoscute următoarele elemente-verigă: a) poarta de intrare (orofaringele şi tractul intestinal); b) multiplicarea virusului în intestin (aşa-numitul stadiu intestinal); c) viremia; d) invazia sistemului

Scanned with OKEN Scanner

nervos central, atunci cînd apărarea locală și limfatică intestinală este depășită; acest stadiu se realizează într-un procent mic de cazuri și cu concursul unei serii de factori favorizanți. După Sven Gard virusul poliomielitic — și probabil și celelalte enterovirusuri — ar avea 3 posibilități de pătrundere în sistemul nervos central: 1) prin curentul sanguin; 2) purtat intracelular de celulele albe, monocite; 3) pe cale nervoasă prin nervii periferici.

Enterovirusurile, alături de arbovirusuri, de virusurile herpes simplex, urlian și al coriomeningitei limfocitare, sînt considerate ca virusuri mai frecvent asociate cu boli ale sistemului nervos central, dar care numai în rare ocazii ajung să provoace leziuni și suferințe manifeste la nivelul acestui organ.

Diagnosticul actual al neurovirozelor paralitice

Neurovirozele paralitice continuă să rețină încă atenția, deși vaccinarea antipoliomielitică în masă cu vaccin cu virus viu atenuat a redus foarte mult din intensitatea afectărilor nervoase paralitice de etiologie virală. Această rărire s-a realizat aproape în totală exclusivitate pe seama reducerii morbidității prin polimielită, neuroviroza paralitică majoră. Cu toate acestea, neurovirozele paralitice continuă să fie observate, punînd probleme dificile mai ales pentru precizarea etiologiei.

Diagnosticul de neuroviroză paralitică reprezintă o haină largă, care îmbracă un număr mare și variat de afecțiuni nervoase paretice sau paralitice, de variate etiologii virale. Utilitatea unei asemenea formulări rezidă în dificultatea stabilirii rapide și certe a unui diagnostic etiologic; în același timp, a izvorît din necesitatea de limitare și de corectare a unui alt diagnostic „în exces" acela de poliomielită, etichetă pe care ultimele epidemii generate de această îmbolnăvire ne obișnuiseră s-o aplicăm cu relativă ușurință paraliziilor de orice natură.

Oricum, „sacul" neurovirozelor paralitice este mult prea larg; a fost și continuă să fie supraîncărcat cu un balast greu de suspiciuni și enunțuri diagnostice, de multe ori total nejustificate, înglobînd marea majoritate a ceea ce este pareză sau paralizie, fără vreo intenție vădită de delimitare sau precizare etiopatogenică.

Punctul de plecare clinic al diagnosticului îl reprezintă paralizia. Cu toate că apare extrem de rar, *poliomielita reprezintă încă neuroviroza paralitică majoră.* Caracteristica esențială a poliomielitei o constituie leziunea de neuron motor periferic (paralizie cu hipotonie, abolire a reflexelor osteotendinoase, atrofie musculară consecutivă), marea majoritate a formelor paralitice fiind spinale. Diagnosticul clinic al acestor forme se face pe prezența de paralizii de tip flasc, nesimetrice, predominînd la rădăcina membrelor, cu hipotonie musculară, diminuare sau abolire de reflexe osteotendinoase; paraliziile se instalează în prezența unui sindrom meningian, precedate deseori de o

Scanned with OKEN Scanner

boală minoră respiratorie, digestivă sau combinată, cu febră de aspect bifazic particular, febra „în dromader".

Actualmente, după aplicarea în masă a vaccinării antipoliomielitice cu virus viu atenuat, unii autori cred că ar fi dispărut tablourile paralitice clasice (25); majoritatea autorilor însă sînt de părere că există în continuare cazuri de poliomielită autentică, generate de virusurile poliomielitice sălbatice, restante în circulație sau sub formă de poliomielită de import (71, 110, 230, 234). Investigații virusologice au confirmat prezența virusurilor poliomielitice sălbatice, chiar dacă în cantități infime, în teritorii complet imunizate, neputîndu-se realiza prin generalizarea vaccinării cu virus viu atenuat o eliminare integrală a acestora. În plus, în orice populație, la un moment dat, rămîne o secțiune neimună sau cel puțin presupus neimună, constituită de contingentul din primele luni de viață, deci sub vîrsta primovaccinării, ca și de copiii cu contraindicații de vaccinare și de adulții de vîrste necuprinse în programele de imunizare. Ultimii ca și primii pot constitui rezerve de implantare a poliomielitei de alură clasică. Această mențiune nu este de loc lipsită de importanță, date fiind tendințele centrifuge de deplasare a poliomielitei către vîrsta adultă, pe de o parte, și către sugari și copiii mici, pe de altă parte.

După aplicarea în masă a vaccinării antipoliomielitice, criteriul epidemiologic a pierdut aproape total valoarea lui de orientare și susținere a diagnosticului, îmbolnăvirile devenind sporadice și izolate.

În polimorfismul clinic al paraliziilor periferice, cele poliomielitice sînt aproape întotdeauna paralizii severe însoțite adeseori de algie și fiind urmate de atrofii redutabile.

Poliomielita la vaccinați a apărut ca o nouă entitate clinică, deoarece o dată cu scăderea masivă a cazurilor de poliomielită autentică s-au înmulțit observațiile de îmbolnăviri paralitice survenite la persoanele vaccinate antipoliomielitic. Îmbolnăvirile paralitice apărute la cei imunizați cu vaccin Salk, cu virus inactivat, utilizat în prima etapă a imunizării antipoliomielitice erau foarte apropiate clinic de paraliziile apărute la cei neimunizați. Totuși, la vaccinați, evoluția a fost în general mai benignă, decît la cei nevaccinați, în sensul retrocedării mai rapide și mai complete a paraliziilor (25, 230), atrofiile musculare sechelare fiind mai moderate, mai rare sau absente.

În etapa următoare, s-a utilizat vaccinul antipoliomielitic cu virus viu atenuat, ceea ce a redus într-o proporție mult mai însemnată morbiditatea prin poliomielită. Posibilitățile de apariție a poliomielitei paralitice la persoanele vaccinate cu vaccin cu virus viu atenuat au devenit deci cu totul excepționale și apariția ei ridică întotdeauna multe semne de întrebare în privința etiologiei; dacă etiologia este poliomielitică, apariția paraliziei la un fost vaccinat poate avea loc numai în absența imunizării (hipogammaglobulinemie sau interferență cu alte virusuri intestinale, care împiedică multiplicarea tulpinei vaccinale).

Scanned with OKEN Scanner

Tipul III de virus poliomielitic apare cel mai frecvent în etiologie, prin posibilitatea de refacere a capacității lui neuropatogene prin trecerea de la individ la individ și prin imunogenitatea lui mai slabă.

De asemenea, se mai pune problema dacă aceste neuroinfecții sînt datorite virusului vaccinal sau sînt produse de virusuri poliomielitice sălbatice restante în circulație sau de import.

În apariția poliomielitei la vaccinați intervin o serie de factori favorizanți (230), în prezența cărora crește posibilitatea ca o paralizie survenită la un vaccinat să fie de etiologie poliomielitică. Între acești factori se numără: nerealizarea programului integral de vaccinări, ceea ce permite menținerea virusului sălbatic în populația neimunizată și expune în continuare la infecții de tipul celor din etapa anterioară vaccinării; intensitatea mai mare de diseminare a virusurilor poliomielitice sălbatice într-o populație dată, în perioada anterioară campaniei de vaccinări; gradul de răspîndire a celorlalte enterovirusuri (Coxsackie, subgrupul A, ECHO) care ar putea potența acțiunea neuropatogenă a virusurilor poliomielitice vaccinale; existența permanentă a unei categorii de populație care nu a fost cuprinsă în programul de vaccinări; condiții patologice sau fiziologice de scădere a rezistenței (sarcina); persoane incomplet sau incorect vaccinate.

Adeseori, o suspiciune de poliomielită paralitică la un vaccinat poate să fie o eroare de diagnostic, în realitate agentul etiologic nefiind virusul poliomielitic, ci un alt enterovirus sau variate virusuri neurotrope din diverse familii sau grupuri virale, aspect care se evidențiază mai frecvent după generalizarea vaccinării antipoliomielitice.

Cazurile foarte rare de poliomielită paralitică apărute la persoane vaccinate complet cu vaccin cu virus viu atenuat sînt mult mai distanțate de poliomielita clasică, decît cazurile apărute la vaccinații cu vaccin Salk și prezintă următoarele caractere diferențiatoare; paraliziile sînt cel mai adesea izolate, ale unui singur membru, cel mai adesea inferior, mai rar superior, în majoritatea cazurilor monopareze și mai rar monoplegii, cu tendință rapidă de retrocedare, cu atrofii moderate, frecvent ușoare sau chiar absente, cu evoluție cel mai adesea spre vindecare completă, cu restitutio ad integrum.

Infecțiile paralitice de tip poliomielitic considerate ca accidente postvaccinare antipoliomielitică cu virus viu atenuat și care apar în intervalul de timp circumscris perioadei de efectuare a vaccinărilor reprezintă o formă clinică nouă de neuroviroză paralitică. Nu trebuie neglijate nici îmbolnăvirile apărute corelativ vaccinării la contacții intimi ai celor vaccinați și care ar putea fi generate de tulpinile vaccinale respective. Incriminarea virusului vaccinal în astfel de îmbolnăviri trebuie făcută cu toată prudența, ținîndu-se seama de încadrarea în anumite limite temporale, în raport cu data administrării vaccinului. Pot fi considerate ca datorite vaccinării, afecțiunile paralitice care apar între 4 și 35 de zile de la vaccinare, în medie 5—15 zile; sub o incubație de 4 zile nu se poate incrimina virusul vaccinal. Stabilirea

Scanned with OKEN Scanner

etiologiei în asemenea cazuri este destul de complexă şi de dificilă, nefiind suficientă izolarea virusului de tip antigenic identic cu cel vaccinal sau evidenţierea creşterii în dinamică a titrului de anticorpi, saltul putînd fi consecinţa directă a vaccinării sau revaccinării. Singurul test care poate da un răspuns satisfăcător îl constituie studiul markerilor genetici ai tulpinilor izolate, care ar putea demonstra dacă agentul izolat este virus vaccinal sau nu.

Paraliziile pseudopoliomielitice (31) apropiate etiologic de paraliziile poliomielitice, care s-ar putea imputa enterovirusurilor nepoliomielitice, sînt caracterizate printr-un neurotropism inconstant, ocazional şi slab, faţă de neurotropismul constant al virusurilor poliomielitice.

Pseudopoliomielita, provocată de virusurile Coxsackie şi ECHO, este dificil de deosebit de manifestările datorite virusurilor poliomielitice. Dintre virusurile Coxsackie, tipurile A_7, A_9 şi A_{14} sînt mai frecvent corelate cu prezenţa paraliziilor; este bine cunoscută mai ales capacitatea virusului Coxsackie A_7 de a determina paralizii identice cu cele poliomielitice. De asemenea, subgrupul B (tipurile B_3, B_4 şi B_5) a fost implicat în determinarea de boli paralitice asemănătoare poliomielitei. Dintre virusurile ECHO, tipurile 2, 4, 6, 9, 11 şi 16 şi-au dovedit mai frecvent capacitatea lor neuroparalitică. În general, paraliziile provocate de enterovirusurile nepoliomielitice sînt mai moderate, mai puţin extinse, se reduc rapid, nefiind urmate cel mai adesea de atrofii. Aşadar, evoluţia rapidă spre retrocedare şi absenţa atrofiilor severe permit orientarea diagnosticului etiologic spre enterovirusurile nepoliomielitice.

Unele indicii clinice în orientarea diagnosticului le oferă asocierea cu mialgia, pleurodinia sau cu angine veziculoase, în prezenţa unei coxsackioze, sau cu diferite erupţii, în prezenţa unei neuroviroze cu virusuri ECHO. De altfel, pentru diagnosticul unei infecţii cu virusuri Coxsackie, inocularea şoricelului nou-născut oferă un răspuns de laborator relativ rapid. Etiologia nepoliomielitică este mai frecvent întîlnită la cei vaccinaţi antipoliomielitic, în timp ce etiologia poliomielitică a fost demonstrată mai des printre nevaccinaţi. Dificultăţile formulării unui diagnostic orientativ corect sînt mai mari în prezenţa formelor atipice de poliomielită, cu erupţie şi sindrom piramidal.

Între alte asocieri care cresc neuropatogenitatea enterovirusurilor nepoliomielitice se presupune că ar fi şi asocierea cu mixovirusurile. Astfel, tablouri clinice paralitice severe, din care se izolează virusuri poliomielitice, Coxsackie sau ECHO, ar putea fi determinate de infecţii concomitente cu virusuri din alte grupuri, ca de ex. mixovirusuri, ipoteză sugerată şi de unele date experimentale. Afecţiunile neurovirale paralitice spinale manifestate mai ales sub formă de paralizie de tip flasc predominantă la rădăcina membrelor, neînsoţită de tulburări obiective de sensibilitate, necesită cercetări complexe virusologice pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Paraliziile înalte supraspinale, ca și *paraliziile izolate de nervi cranieni anteriori* (parezele și paraliziile de nerv facial sînt cele mai frecvente) generează aceleași probleme pentru stabilirea diagnosticului corect.

Encefalomeningomielitele determinate cel mai adesea de arbovirusuri, pot prezenta paralizii, dar acestea nu sînt paralizii motorii pure. Expresia clinică a acestor afecțiuni cuprinde semne centrale, cerebrale, tulburări cerebeloase, dar și paralizii motorii cu sechele amiotrofice, diferențiabile prin moderarea atrofiilor și păstrarea relativă a forței musculare segmentare.

Encefalitele europene cu virus de căpușe prezintă rareori prinderi motorii prin leziuni de neuron motor periferic, în raport cu alte manifestări clinice, în special extrapiramidale, cerebeloase și cele produse prin afectarea neuronilor motori centrali. Totuși, se pot observa paralizii de neuron motor periferic, dar ele ating mai frecvent mușchii oculari și mai rar pe cei de la rădăcina membrelor superioare.

Poliradiculonevritele primitive de diverse etiologii virale (arbovirusuri, virusuri Coxsackie, ECHO, poliomielitic, al mononucleozei infecțioase etc.) și mai ales așa-numita poliradiculonevrită formă motorie, prezintă adesea tablouri clinice destul de apropiate de cel din neuroviroza paralitică majoră. În aceste cazuri, tulburările de sensibilitate sînt estompate, disociația albuminocitologică este moderată, iar interesările paraclinice sînt mai puțin sistematizate. Același lucru și pentru forma pseudomiopatică, cu localizare proximală a paraliziilor în însoțirea acestora de atrofii musculare (234).

Paraliziile de multiple alte etiologii nevirale sau presupuse virale, dar neconfirmate însă suficient, toxice și alergice intră de asemenea în diagnosticul diferențial al neurovirozelor paralitice.

Accidentele neuroparalitice după administrare de variate vaccinuri, altele decît cel poliomielitic, intră în discuție în primul rînd. Aceste pareze sau paralizii au mai des aspect spastic, prezintă tulburări de sensibilitate, reflexele osteotendinoase sînt prezente, frecvent exagerate, cu prezența semnului Babinski. Ele pot apărea la diferite intervale de timp, în special după vaccinarea antirabică și antivariolică, dar și după alte vaccinuri.

Accidentele vasculare cerebrale (malformații vasculare congenitale, după tuse convulsivă, după crize comițiale, posttraumatice, hipertensiune arterială, alte mecanisme etiopatogenice) intră, de asemenea, în diagnosticul diferențial.

Traumatismele trebuie cercetate cu multă atenție, deoarece uneori anamneza nu este clară, după cum de mai multe ori căderea nu reprezintă cauza impotenței funcționale, ci poate fi consecința acestuia și manifestarea de început a unei neuroviroze paralitice. Durerea la anumite manevre de mobilizare a membrului interesat, luarea unor poziții antalgice, prezența și exagerarea reflexelor, semne exterioare

Scanned with OKEN Scanner

de traumatism, modificări radiologice ale părților osoase vor ajuta stabilirea diagnosticului.

Pareze de diferite intensități și de durată variabilă ale membrelor inferioare la copii s-au descris și după injectarea în mușchii fesei de vitamină D_2 sau D_3. Aceste paralizii produse prin lezarea trunchiului sciatic sau a nervului sciatic popliteu extern, pot fi puse și pe seama altor injecții în zonă (penicilină, vitamina B_1). Procese inflamatoare reumatismale, artrite de localizare clinică și de extindere variabilă, osteite, osteomielite pot intra de asemenea, în discuție pentru diagnosticul diferențial. Leucograma, V.S.H., examenele radiografice, lipsa reacțiilor de degenerescență electrică orientează diagnosticul.

Pseudoparalizia Parrot (sifilis congenital) și *miatonia congenitală* se observă imediat după naștere, prezintă o distribuție simetrică a atoniei musculare, nu interesează niciodată musculatura feței, afectează excepțional musculatura respiratorie (144).

Traumatismele obstetricale, luxațiile, fracturile, elongarea în caz de tracțiune a membrelor inferioare din perioada perinatală, la nounăscuți, pot intra în discuție la diagnosticul diferențial. Parezele și paraliziile mai pot fi determinate și de alte cauze (hernii discale, morb Pott, procese tumorale) la adulți ca și la copii.

Miopatia se deosebește de neurovirozele paralitice, în special de forma pseudopatică a poliradiculonevritei motorii prin reacția de degenerescență electrică și examenul L.C.R.

Poliradiculonevritele primitive virale trebuie diferențiate de cele secundare, care pot surveni în cursul unor infecții generale, al septicemiilor, în prezența unor infecții de focar, în cursul unor colagenoze, după administrarea de seruri și vaccinuri, în cursul diferitelor intoxicații (polinevrite toxice), dar și în cursul unor infecții virale ca rujeola, boala Bornholm, panencefalitele. Mecanismul alergic invocat adesea în patogenia poliradiculonevritelor ar explica rezultatele pozitive obținute cu terapia cortizonică în cazul acestora.

Scleroza în plăci, mielitele, encefalomielita diseminată acută, oftalmomielita, scleroza laterală amiotrofică, poliomielita cronică, interesările neurologice din *meningita tuberculoasă,* ca și din *alte meningite* (purulente, seroase acute) constituie o altă mare grupă care trebuie diferențiată de neurovirozele paralitice determinate de enterovirusuri.

Paralizia de nerv facial cea mai frecventă dintre paraliziile de nervi cranieni anteriori, merită să fie discutată în ceea ce privește etiologia. Este exagerat să se suspicioneze întotdeauna etiologia poliomielitică, după cum este exagerată tendința de a considera ca predominante, în etiologia paraliziilor faciale, celelalte două grupuri de enterovirusuri (Coxsackie, ECHO). De fapt, etiologia este variată și complexă, cuprinzînd alături de enterovirusuri și mixovirusuri, arbovirusuri și altele, lăsînd la o parte mecanismele etiopatogenice nevirale, nevrita de facial sau așa-numita paralizie facială „a frigore".

Scanned with OKEN Scanner

Problematica actuală a encefalitelor acute primitive cu enterovirusuri

Situarea acestui grup după mulţi autori, la graniţa între encefalitele primitive şi secundare, ca şi studiile virusologice aprofundate asupra agenţilor lor cauzali, adaugă la importanţa şi interesul care a înconjurat întotdeauna familia şi aspectul clinic al enterovirusurilor.

Din toate criteriile enunţate de P. Delmas Marselet, cel etiologic ridică poate cele mai importante probleme, stabilirea relaţiei cauzale determinante între agentul patogen enteroviral şi afecţiunea respectivă a sistemului nervos central fiind adeseori sinuoasă şi dificilă, dată fiind circulaţia intensă, asocierea frecventă şi interferenţa multiplă a enterovirusurilor, evidenţiabile în special după aplicarea în masă a vaccinării cu virus poliomielitic viu atenuat.

Studii recente asupra patogeniei infecţiilor virale ale sistemului nervos, bazate pe microscopie electronică, histochimie şi date virusologice derivate din utilizarea şi dezvoltarea sistemului de culturi celulare, oferă noi şi valoroase elemente de completare, aprofundare şi interpretare a mecanismelor prin care virusurile encefalitogene în general şi enterovirusurile în particular ajung să inducă leziuni encefalitice. Johnson şi Mims, într-o amplă trecere în revistă, sintetizează cunoştinţele actuale în acest domeniu, arătînd că din punct de vedere patogenic nu se poate refuza enterovirusurilor capacitatea de a asalta în mod direct encefalul, generînd encefalite acute primitive. Faptul este recunoscut şi de L. Van Bogaert şi J. Radermecker cînd subliniază că actualmente enterovirusurile „par să devină" în anumite circumstanţe din ce în ce mai patogene pentru nevrax (32).

Anatomopatologic, leziunile encefalice determinate de enterovirusuri oferă, de asemenea, argumente convingătoare pentru susţinerea tipului de encefalită primară, caracterizată prin disproporţia între intensitatea reacţiei encefalice şi discreţia necrozei parenhimatoase. Uneori, tabloul lezional encefalitic este „coafat" de un proces encefalopatic; distincţia dintre ele nu este de loc uşoară şi pretează la erori de interpretare, care pot pune sub semnul întrebării primordialitatea procesului encefalitic.

În poliomielită (histopatologic, aparţine polioencefalitelor plurifocale, după Spatz) focarele predomină la nivelul nucleilor nervilor cranieni şi bineînţeles în neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Totuşi, într-un număr de cazuri există alterări importante în substanţa neagră şi în regiunile hipotalamice posterioare, prin care poliomielita se înrudeşte cu rabia (32), ceea ce certifică într-o relativă măsură, aparenţa mai degrabă la grupul encefalitelor primare. În encefalita poliomielitică, leziunile hipotalamostriate preced pe cele paralizante. Cerebelul este interesat adesea „sectorial", focarele localizîndu-se la nivelul vermisului scoarţei cerebeloase şi al nucleilor centrali.

Interesarea în calota dorsală a tuberculilor cuadrigemeni şi locus caeruleus, la fel de intens, ca a nucleilor reticulaţi, o apropie de ence-

Scanned with OKEN Scanner

falita verno-estivală, deci o altă apropiere probabil nu-i lipsită de semnificații în acțiunea de încadrare justă a encefalitei poliomielitice. State Drăgănescu (79) susținea existența unei forme cerebrale propriu-zise a poliomielitei, cu localizarea anatomică a procesului infecțios pe aria motorie, în care se observă alterații inflamatorii ca perivasculare, plaje de infiltrație microglială cu alterații neuronale și chiar arii de dispariție neuronală cu constituire de noduli neuronofagici la nivelul celulelor Betz.

În foarte rarele cazuri necroptice de encefalite și meningoencefalite provocate de virusurile Coxsackie, s-au descris leziuni infiltrative la nivelul planșeului ventricular, în trunchiul cerebral, în nucleii cenușii centrali, mai rar în scoarță.

În privința virusurilor ECHO, este foarte greu de apreciat la om tabloul neuropatologic, întrucît nu se găsesc în literatură decît două cazuri controlate și o observație asupra unui al treilea. În primul caz, alterările au fost asemănătoare poliomielitei; la un alt bolnav cu evoluție supraacută, cu comă provocată de un virus ECHO 9, s-au pus în evidență infiltrație limfocitară meningiană deasupra cerebelului și tromboze capilare în creier: în al treilea caz, s-a notat meningoencefalită mixtă, cu procese de perivascularită în parenchim.

Diagnosticul etiologic clinic de orientare în encefalitele enterovirale

Tabloul clinic al encefalitelor determinate de enterovirusuri prezintă elemente orientative pentru constituirea unei corelații clinico-etiologice.

Encefalita poliomielitică (52, 79) prezintă ca formă caracteristică *forma ataxică a poliomielitei,* descrisă deosebit de complet de Medin în 1898, cu debut infecțios brusc, cu instalarea bruscă a semnelor neurologice, care devin maxime în 2—3 zile. Semnul major dominant al tabloului clinic și care sugerează corelația etiologică, îl constituie tremurătura întregului corp, atît de intensă încît face imposibile mersul și staționarea în șezut. La început, intensitatea acestei tremurături face dificilă cercetarea hipermetriei și a asinergiei. Vorbirea este sacadată. Tremurul dispare în repaus și în timpul somnului, se exagerează cu ocazia examinării, a emoțiilor și în cursul mișcării dacă este moderat sau discret se poate provoca ușor prin ordonarea unei acțiuni, punîndu-se ușor în evidență caracterul intențional.

Forma cerebeloasă a poliomielitei prezintă adeseori o serie de simptome care-i conferă un relief foarte special: mișcări anormale ale membrelor, ale globilor oculari și chiar ale pleoapelor. Mișcările anormale sînt uneori de o mare bruscheță, sînt provocate de cea mai mică excitație și amintesc uneori mișcările coreice. Complexitatea și caracterul tabloului clinic rămîn suficiente pentru a o considera ca encefalită poliomielitică (79, 220) și a-i conserva încadrarea nozologică de *formă ataxică a poliomielitei* sau *ataxie cerebeloasă.* Prognosticul este foarte bun: paraliziile lipsesc sau sînt discrete și regresive, copiii bol-

Scanned with OKEN Scanner

navi — căci ei sînt atinşi în primul rînd — vindecîndu-se complet şi fără sechele la interval de aproximativ o lună; Thieffry şi colab. au denumit-o „ataxie cerebeloasă acută solitară şi curabilă".

Alte tablouri clinice encefalitice determinate de virusurile poliomielitice: a) crize de contracturi tonice, fără pierderea conştienţei, întretăiate uneori de accese de tremurături; b) clonii intermitente ale membrelor şi ale feţei, nesincronizate, fără ritm particular, însoţind uneori forme banale sau grave de poliomielită; c) sindroame parkinsoniene, cu hipertonie plastică, exagerarea reflexelor de postură, hipomimie şi perseverare a atitudinilor, fenomene de roată dinţată, hipersialoree. S-au descris, de asemenea, tablouri cu obnubilare profundă şi comă sau cu mare agitaţie psihomotorie şi convulsii (220).

Forma parkinsoniană a poliomielitei este menţionată de Fanconi. De asemenea, Rassel confirmă existenţa unor atari manifestări şi în plus descrie cazuri cu mutism akinetic. În epidemia de poliomielită din ţara noastră, din anii 1956—1958, am observat şi noi forme ataxice, de obicei trecătoare şi mutism akinetic (34).

Forma cerebrală propriu-zisă a encefalitei poliomielitice, cu interesarea scoarţei nu este foarte rară, cel puţin din punct de vedere anatomic (79). De asemenea, în rare cazuri, se poate observa clinic o hemiplegie cu caracter flasc.

Encefalitele cu virusuri Coxsackie, există cu siguranţă, apar mai adesea la nou-născuţi şi la sugarii mici, şi se manifestă în special prin paralizii izolate de nervi cranieni. S-au constatat paralizii izolate de oculomotori (41), ceea ce am observat şi noi (34), şi care ar putea constitui un indiciu orientativ de relativă valoare spre etiologia coxsackiană. S-au descris, de asemenea, tablouri clinice cu convulsii generalizate sau cu agitaţie psihomotorie, cu mişcări coreiforme, mişcări dezordonate ale membrelor superioare sau dimpotrivă, cu hipertonie generalizată, ca şi forme comatoase, determinate mai ales de virusuri Coxsackie din grupul B (79, 84, 220). Din cele 62 de encefalite acute, Lennette şi colab. reuşesc să izoleze în 4 cazuri virusuri Coxsackie grupa A şi la 9 bolnavi virusuri Coxsackie grupa B (143), ceea ce demonstrează prevalenţa acestui din urmă grup în afectările encefalului. Silvia Bruckner şi colab. (37) au descris 5 cazuri de encefalită cu virus Coxsackie; 3 au prezentat semne encefalitice moderate, care s-au amendat după 6—7 zile; somnolenţă alternînd cu nervozitate, contracturi de tip extrapiramidal, mers ebrios, reflexe osteotendinoase vii, clonus, prezenţa semnului Babinski. Celelalte 2 cazuri au prezentat fenomene grave de encefalită cu hipertermie, nistagmus, hemiplegie spastică; într-un caz au existat convulsii generalizate şi comă în al doilea caz. La aceştia din urmă, s-au găsită histopatologic leziuni evidente de encefalită: alterări neuronale, neuronofagie, noduli gliali, infiltraţii inflamatorii perivenoase în cortex, nucleii de la bază şi în substanţa albă.

Encefalitele primitive provocate de virusuri ECHO constituie, de asemenea, o realitate clinico-etiologică. În cadrul simptomatologiei clinice, îndreaptă atenţia către această etiologie prezenţa mişcărilor co-

Scanned with OKEN Scanner

reiforme asociate cu paralizie facială sau cu comă, ataxia acută cerebeloasă, tulburările encefalitice difuze asociate cu paralizii parcelare și fugace ale membrelor (38, 39, 79, 84). Din cei 14 bolnavi cu encefalită, de la care s-au izolat virusuri ECHO, prezentați de Silvia Bruckner și colab., 5 au evoluat letal. Simptomatologia clinică a fost deosebit de severă: febră, convulsii, mișcări coreiforme, contracturi de tip extrapiramidal, comă; 6 bolnavi au decedat, dintre care 3 în primele zile de boală. La cinci din cele 6 cazuri letale, s-au constatat leziuni encefalitice la examenul histopatologic.

Steigman (211) a descris un caz letal de encefalită de tipul unei poliomielite paralitice bulbospinale, la care s-a izolat din L.C.R. un virus ECHO 2, iar leziunile anatomopatologice erau asemănătoare celor poliomielitice. Asocierea unor exanteme, datele epidemiologice, prezența altor tipuri de îmbolnăviri provocate de virusurile ECHO într-un teritoriu și o perioadă dată, substanțializează ipoteza unei asemenea corelații clinico-etiologice.

Neuroinfecții acute determinate de virusuri care produc rar sau excepțional determinări primare în sistemul nervos central

O gamă întinsă de grupuri și tipuri de virusuri, unele cunoscute, altele încă neidentificate, sau aflate în studiu, pot uneori afecta primar sistemul nervos central inclusiv creierul, deși tropismul lor patogenic vizează în mod obișnuit alte teritorii ale sistemului nervos central sau ale organismului.

Encefalomiocardita, produsă de virusul cu același nume (EMC), se detașează de celelalte neuroinfecții și encefalite prin prezența concomitentă a leziunilor miocardice. Interesarea nervoasă se manifestă prin meningită cu pleiocitoză limfocitară, însoțită uneori de pareze; mai rar s-au observat stări comatoase. Evoluția se face spre vindecare fără sechele nervoase sau cardiace (34, 79).

Virusurile gripale din familia mixovirusurilor, au tropism primar pentru tractusul respirator. Existența simptomelor nervoase și a complicațiilor neurologice ale gripei este bine cunoscută, chiar dacă *encefalita primitivă gripală* este contestată de cercetătorii care s-au ocupat de această problemă. Observații izolate (Greenfield, Furtado) semnalează existența în cursul gripei a panencefalitei, ca expresie majoră a lezării sistemului nervos central, cu glioză astrocitară a substanței albe și infiltrație parenchimatoasă difuză cu celule rotunde. Alți autori susțin însă că gripa nu antrenează decît complicații de tip „sindrom malign" sau „creier hemodinamic" sau encefalopatie hemoragică, fie difuză, cu manifestări neuropsihice generale, fie localizată, cu simptomatologie de focar (219).

Manifestările clinice care ar putea atrage atenția asupra encefalitei sau a encefalopatiei gripale, bineînțeles în cadrul unui context epidemiologic și clinic sugestiv, sînt variate în descrierile diferiților infec-

Scanned with OKEN Scanner

ţionişti şi neurologi: comă hipertermică cu convulsii şi semne neurovegetative marcate, delir, halucinaţii vizuale, negativism, nevraxită difuză cu paraplegie, sindrom cerebelos, sindrom hemiconvulsiv, hemiplegie (79, 219), fenomene de trunchi cerebral şi vestibulare, simptome extrapiramidale moderate, pareză de nerv facial, paralizie respiratorie, sindrom Guillain-Barré şi altele.

State Drăgănescu menţionează o serie de lucrări, care relevă sensibilitatea deosebită a sistemului nervos al copilului, în comparaţie cu cel al adultului, faţă de virusul gripal, determinînd frecvenţa mai mare a meningoencefalitei gripale şi a sechelelor neurologice la vîrstele mici.

Encefalita primitivă urliană, pentru care nu ar exista pînă acum o dovadă anatomică, evoluţia bolii fiind în mod obişnuit regresivă, iar tulburările encefalitice din cursul bolii reflectînd mai degrabă prezenţa unei encefalopatii acute decît a unei encefalite adevărate trebuie considerată cu prudenţă. Totuşi constatarea predominanţei şi uneori a exclusivităţii manifestărilor nervoase în evoluţia infecţiei urliene la copilul mic, ca şi existenţa encefalitei urliene precoce de incubaţie-invazie, ar putea contribui la substanţializarea posibilităţii existenţei formei primare a encefalitei urliene. Manifestările clinice nu sînt diferenţiatoare şi constau în tulburări de conştienţă, torpoare, chiar comă, confuzie mintală, delir, convulsii sau mare agitaţie psihomotorie, sindrom de excitaţie maniacală, uneori mişcări anormale ale globilor oculari, tremurătură intenţională, hipotonie, hemiplegie, afazie.

Posibilitatea ca *virusul rujeolic* să determine encefalită primară, s-ar putea substanţializa în existenţa aşa-numitei encefalite precoce de incubaţie-invazie, asupra căreia se va reveni într-un capitol separat.

Posibilitatea ca virusul rujeolic să inducă *encefalita rujeolică primară* ar căpăta, de asemenea, o relativă confirmare în prezenţa notei encefalitice a formei ataxoadinamice, ca şi recunoscuta predominanţă a neurotropismului virusului rujeolic în unele cazuri. Sînt foarte greu de găsit însă elementele simptomatologice caracteristice, care să jalonеze drumul de la clinică la etiologia specifică, în absenţa exantemului şi enantemului rujeolic. Datele epidemiologice pot contribui substanţial, alături de modificările serologice la orientarea diagnosticului etiologic.

Encefalita cu virus herpetic ar fi destul de frecventă, reprezentînd 5—7 % din encefalitele umane (104). Virusul herpesului are două subtipuri: virusul herpesului uman şi virusul herpesului simian (virus herpetic B).

Encefalita cu virus herpetic simian, virus extrem de violent pentru sistemul nervos central uman, este o encefalită gravă, cu sfîrşit letal. La om, survine ca infecţie accidentală de laborator, în speţă prin muşcătura de maimuţă, ceea ce constituie un element pregnant în orientarea diagnosticului etiologic. Encefalita cu virus herpetic simian este rară, iar tabloul clinic dramatic se derulează rapid spre exitus letalis. Simptomatologia traduce procesele inflamatorii şi necrotice, brutale şi rapid extensive de la nivelul măduvei (mielită transversă, cu necroză în coarnele posterioare), de la nivelul bulbului, ca şi dintr-o serie de

Scanned with OKEN Scanner

organe în afara sistemului nervos (ganglioni limfatici, splină, suprarenale) (79).

Encefalita cu virus herpetic uman generează tablouri clinice variate în raport cu vîrsta afectată. La nou-născut, infecţia herpetică îşi are originea în herpesul vulvar matern şi infecţia se produce în cursul expulziei fătului; infecţia se poate face şi de la herpesul tegumentar sau bucal al mamei. Prezenţa leziunilor herpetice la mamă contribuie deci la sugerarea diagnosticului etiologic. La nou-născut, erupţia herpetică poate lipsi; în aceste cazuri, s-a emis ipoteza contaminării transplacentare, în perioada vieţii intrauterine (79, 219). În cazurile în care nou-născutul prezintă erupţie veziculoasă, situată în special la nivelul mucoasei bucale, se adaugă un nou indiciu diagnostic.

Encefalita herpetică neonatală este de fapt o atingere viscerală difuză, cu simptomatologie care nu este direct specifică pentru interesarea nervoasă: febră, convulsii, vărsături, cianoză, hepatomegalie, uneori şi splenomegalie, comă, hipertonie a extremităţilor, rigiditate decerebrată. Procesul meningitic este cel mai adesea intens: pleiocitoză importantă în L.C.R., cu albuminorahie moderată (mai rar peste 200 mg%), clorurorahia şi glicorahia rămînînd normale. Instalată la cîteva zile după naştere, boala evoluează foarte grav, sfîrşitul letal survenind după 4—20 de zile.

La sugar, infecţia herpetică îşi păstrează caracterul de afecţiune diseminată, putînd produce şi forme de meningoencefalită cu incluzii intranucleare în celulele viscerale (în special în ficat şi în corticosuprarenală) şi în celulele nervoase din multiplele regiuni ale nevraxului, cu formarea de focare mari de ramolisment cerebral, în particular în zona temporooccipitală, ca şi în cazul encefalitei perinatale. Sfîrşitul este aproape constant, letal; rarele cazuri de supravieţuire prezintă sechele importante: întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, epilepsie, afazie şi hemiplegie, sindrom de decerebrare completă (79, 219, 221, 234).

La copilul peste 1 an şi la copiii mai mari, atingerea viscerală este mai rară şi mai puţin gravă, deşi uneori s-a observat şi la aceştia hepatită. Simptomele neuropsihice sînt similare: crize convulsive localizate sau generalizate, hipertermie, vărsături, somnolenţă, stare de comă; în unele cazuri, s-au observat pareze trecătoare ale membrelor inferioare şi fenomene de scleroză laterală amiotrofică. Modificările L.C.R. sînt variate, dar constante; de asemenea, cele electroencefalografice. Asocierea erupţiei herpetice nu este constantă; cînd există la bolnav sau la persoanele din anturajul apropiat, ajută orientarea diagnosticului etiologic. La copii peste 1 an şi la adulţi, encefalita herpetică poate evolua şi spre vindecare, dar cel mai adesea cu sechele psihice grave (79).

Din cele de mai sus se remarcă deci existenţa celor două tipuri principale ale neuroinfecţiei herpetice, recunoscute de mulţi autori: 1) infecţia diseminată fulminantă, observată la copiii mici, în cadrul căreia afectarea nervoasă, recte encefalita, reprezintă un sector al interesării virale generalizate; 2) infecţia localizată a sistemului nervos central,

Scanned with OKEN Scanner

întîlnită la copiii mari și la adulți. Electroencefalograma evidențiază pronunțate anomalii bioelectrice exprimate prin activitate lentă, disritmică, aritmică.

Miller J. și colab. (164) au prezentat un studiu asupra unui număr de 20 de encefalite herpetice, din care 10 au evoluat mortal, în primele 14 zile de boală. Nici un bolnav nu a prezentat, în prealabil, herpes labial sau genital. În 6 cazuri, s-a observat concomitent o stomatită herpetică. Clinic, convulsiile și coma au predominat la majoritatea bolnavilor. Anatomopatologic, s-au pus în evidență leziuni hemoragice, necrozante pe suprafața creierului, cu localizare specială în regiunea temporooccipitală.

O serie de factori favorizează apariția și evoluția encefalitei herpetice, ca: subnutriția la copii, scăderea rezistenței generale a organismului, prezența unor boli cu evoluție îndelungată, diverse tare organice, intervenții chirurgicale etc.

Se constată frecvent prezența virusului herpetic în leziuni cerebrale de alte etiologii, ceea ce crează dificultăți în precizarea diagnosticului etiologic.

Cazul unei encefalite acute necrozante cu virus herpes simplex, survenită după o histerectomie pentru carcinom uterin, a dat posibilitatea emiterii ipotezei că virusul herpetic ar putea induce la neoplazici (65) o „encefalită carcinomatoasă".

Encefalita necrozantă acută (encefalita polioclastică sau polioclazică Greenfield), apropiată de encefalita herpetică, face parte din aceeași subgrupă a encefalitelor cu incluzii, afiliată de mulți cercetători etiologiei herpetice, prin prezența incluziilor intranucleare de tip A Cowdry. Are un debut brusc cu febră, cefalee, vărsături, stare comatoasă, uneori chiar din această perioadă, bolnavul prezintă halucinații olfactive și gustative. După 3—4 zile tulburările psihice sînt pregnante: confuzie mintală cu delir, alterare profundă a conștienței, comă carus și apoi comă depășită. Uneori, tabloul clinic este asemănător encefalitei letargice.

S-au constatat de asemenea trismus, crize convulsive, pareze tranzitorii ale oculomotorilor, deficit motor al extremităților, în general redus. Printre supozițiile privind etiologia acestei encefalite, ipoteza lui State Drăgănescu incriminează virusul de căpușă ca posibil agent patogen.

Encefalita zosteriană acută difuză pare să existe cu siguranță, deși este excepțional de rară. Clinic, se exteriorizează prin convulsii, comă, semne de localizare fără relație evidentă cu sediul erupției zosteriene. Prezența erupției zosteriene cutanate constituie un criteriu de orientare a diagnosticului etiologic.

Encefalita primitivă variceloasă beneficiază de aceleași considerații, deoarece identitatea virusurilor zosterian și varicelos este sigură. Ea trebuie deosebită, ca și cea zosteriană, de encefalita secundară postinfecțioasă, care poate complica în unele cazuri evoluția acestor boli eruptive.

Scanned with OKEN Scanner

Adenovirusurile pot, de asemenea, să determine afectări ale sistemului nervos central, deşi existenţa encefalitei primitive adenovirale este încă insuficient demonstrată histopatologic (219, 227). Derevici (69) menţionează observaţiile clinice ale mai multor autori din Olanda, S.U.A. şi alte ţări asupra unor cazuri de encefalită adenovirală (un caz letal). La o parte din bolnavi, s-a izolat virusul din L.C.R. Andreoni şi colab. (6) semnalează un caz de encefalită primară autentică, determinată de un adenovirus.

Encefalitele primitive determinate de virusurile rubeolic, al limfocitozei acute şi al mononucleozei infecţioase sînt încă nesigure că există. Pentru ultimele există unele observaţii de encefalită autentică.

Meningoencefalita determinată de virusul coriomeningitic (virusul Armstrong) prezintă în formele benigne alterări trecătoare de conştienţă, pareze oculomotorii sau chiar pareze faciale, sindroame meningiene. În formele grave, simptomatologia este mai accentuată, unele evoluînd letal; histopatologic, se constată leziuni de encefalită necrozantă hemoragică (Howard, citat de 79).

Encefalomielita cu virus Armstrong are o evoluţie prelungită, antrenează retenţie urinară, paraparezâ, pareza musculaturii trunchiului, deficit senzitiv, fenomene bulbare, uşoare tulburări psihice, uneori comă pasageră; urmează vindecarea progresivă în cîteva luni, cu sechele neurologice minime. S-au descris şi cazuri de *mielită acută*, adesea letală prin complicaţiile septice consecutive. Gandelman (citat de 92) a observat cazuri cu fenomene de *meningoencefaloradiculonevrită*, cu accese convulsive, pareză facială, pareză de convergenţă, inegalitatea de reflexe rotuliene şi mai ales dureri la presiunea trunchiurilor nervoase. Caracterele şi sedimentul L.C.R. cu mononucleare polimorfe, ca şi elementul epidemiologic, ajută la orientarea diagnosticului etiologic, pînă la izolarea virusului.

Encefalita primitivă din boala cu incluzii citomegalice apare în perioada perinatală, mai frecvent la prematuri. În infecţia survenită după naştere, fenomenele encefalitice evoluează progresiv, cu întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, crize de epilepsie, corioretinită, survenite în contextul unui tablou clinic de septicemie, cu hepatosplenomegalie, icter, purpură, eritroblastemie, trombocitopenie. Aceste elemente orientează diagnosticul *intra vitam*. Examenul radiologic poate evidenţia calcificări periventriculare cu hidrocefalie; examenele de laborator decelează prezenţa incluziilor citomegalice în L.C.R. în urină sau în spălătura gastrică (238, 239). A fost semnalată la copii mărişori, chiar pînă la vîrsta de 5 ani, deşi o serie de autori (Thieffry, Cohen-Solal etc.) consideră că encefalita cu incluzii citomegalice nu este încă identificată ca entitate la sugar şi la copilul mare (219). La adulţi, boala este extrem de rară, evoluează subclinic şi constituie uneori descoperire de necropsie, la persoanele decedate prin alte cauze (infecţii intercurente) (79).

Scanned with OKEN Scanner

Meningoencefalita din boala Behçet are etiologia virală dovedită. Are debut infecțios și evoluție progresivă, cu afectarea substanței cenușii, leziunile mielinice lipsind mai întotdeauna. Uneori febra și sindroamele neurologice (sindrom de trunchi cerebral, sindrom meningomielitic, sindrom confuzional cu demență progresivă etc.) preced instalarea simptomelor caracteristice bolii: irită, ulcerații ale regiunii bucale și ale celei genitale, uneori cu eritem nodos și tromboflebite diverse. Aceste ultime manifestări sînt cele care permit orientarea diagnosticului.

Meningoencefalita necrozantă psittacozică a fost descrisă de Duckett și colab.

Encefalita rabică are o simptomatologie bine cunoscută. Recent prin microscopie electronică, s-a stabilit natura corpusculilor Babeș-Negri, care reprezintă atît nucleoproteina virală, cît și virionul complet dezvoltat. S-a confirmat astfel experimentul animal, care arată că incluzia corpusculară reprezintă locul de producere, de sinteză a virusului (141). În general, în ultima vreme se acumulează o literatură tot mai bogată în privința multiplelor aspecte epizootologice și epidemiologice, ale direcțiilor și progreselor privind profilaxia ca și tentativele eroice terapeutice, cîteva din acestea din urmă soldate cu „vindecări" încă insuficient confirmate, pentru a zdruncina caracterul primordial al rabiei de encefalită mortală întotdeauna.

Encefalita letargică are o situație specială. Dacă virusul acestei encefalite nu a fost izolat, cu ocazia manifestării bolii în forma clasică, devenită foarte rară astăzi, există totuși în ultima vreme observații asupra existenței unor tablouri clinice care trădează apartenența lor la encefalita letargică și de la care s-au izolat și unele virusuri. Astfel, în special la copii, s-a descris așa-numita *encefalită psihosenzorială*, la care simptomatologia este asemănătoare cu cea a encefalitei von Economo (tulburări psihosenzoriale, pareze oculomotorii, uneori fenomene de hipertensiune intracraniană, rareori modificări ale somnului, fără caracter letargic). Apare iarna și primăvara. În unele din aceste cazuri, s-a izolat un virus din sînge și din L.C.R.

Encefalita Leninogorsk este considerată ca aparținînd encefalitei von Economo. A fost descrisă în cursul iernii și primăverii anului 1958, de Jumatov și colab. Epidemia a cuprins în special colectivitățile școlare, mai rar alte vîrste, dar numai pînă la 30 de ani. Debutul bolii a fost de tip gripal, antrenînd ulterior tulburări din partea nervilor cranieni, în special oculomotori și vestibulari, bolnavii prezentînd frecvent tulburări de echilibru, vertij, nistagmus, vărsături, iar o parte din ei și somnolență. Evoluția a fost benignă, fenomenele morbide regresînd în 4—9 zile. Nu s-a înregistrat nici un alt caz letal.

Encefalita apărută în epidemie în 1949 în regiunea Terezin a fost considerată ca apropiată de boala von Economo. Afectînd în special femei și tineri, excepțional oameni în vîrstă și copii, boala s-a manifestat după o incubație de 10—12 zile, cu somnolență, oftalmoplegie,

Scanned with OKEN Scanner

fenomene cerebeloase, stare de rău general, febră, uneori dureri difuze. Boala a durat aproximativ 6 săptămîni; rareori s-au observat recidive sau sechele discrete.

Osetowska şi alţi autori atrag atenţia asupra posibilei confuzii, care se face adeseori, între encefalita von Economo propriu-zisă şi formele mezencefalice ale variatelor encefalite cu arbovirusuri. Ca atare aşa-consideratele „reizbucniri" de encefalită von Economo trebuie privite cu mult discernămînt şi cu metodică îndoială (180).

Encefalitele primitive provocate de rickettsii nu prezintă manifestări particulare, care ar putea orienta către diagnosticul etiologic. Cefaleea intensă, convulsiile, tulburările de conştienţă sînt simptome prea comune tuturor encefalitelor, pentru a fi considerate revelatorii ale unei encefalite rickettsiene. Datele epidemiologice, examenele paraclinice, dar mai ales izolarea agentului patogen şi modificările serologice sînt indispensabile pentru demonstrarea unei relaţii cauzale indiscutabile.

Encefalita sau *encefalomielita mialgică benignă epidemică* (79, 92) observată în ultimii ani, este foarte probabil de etiologie virală, dar investigaţiile de laborator efectuate au rămas negative. Apare în epidemii limitate, izbucnite brusc, cuprinzînd adesea personalul spitalicesc şi mai ales tinerii. Boala prezintă o simptomatologie polimorfă cu unele particularităţi, care pot orienta spre etiologie. Hill a descris 4 faze evolutive: faza prodromală (durata pînă la 14 zile) cu coriză, fenomene catarale respiratorii şi semne digestive, vărsături, diaree; faza febrilă (durata pînă la 3 luni) cu următoarea simptomatologie: cefalee violentă, dureri musculare, pareze de tip flasc, asemănătoare poliomielitei, fără modificarea reflexelor osteotendinoase; paralizii de nervi cranieni (VII, III, IV, VI), diplopie, nistagmus, tulburări ale acomodaţiei la lumină şi distanţă, hipersomnie, coşmaruri nocturne, stări de depresie, manifestări psihice cu aspect de schizofrenie, de parafrenie, iar uneori de isterie; faza de retrocedare lentă (6—9 luni) uneori cu recrudescenţe, caracterizată prin astenie marcată, slăbirea forţei musculare, modificări emoţionale, iritabilitate şi instabilitate psihică, tulburări de memorie; faza cronică (la unii bolnavi), cu astenie şi persistenţa parezelor. Boala este benignă în ceea ce priveşte prognosticul de viaţă, cazurile letale publicate de unii autori fiind îndoielnice ca diagnostic. Deosebit de caracteristic pentru această boală este fluctuaţia mare a simptomelor subiective şi obiective de la o zi la alta.

Îmbolnăviri de encefalomielită mialgică benignă au fost descrise în Islanda, S.U.A., Alsaka, Africa, dar şi în Grecia.

Manifestări neurologice, culminant encefalitice, cu comă, au fost semnalate şi în infecţia severă, recent descrisă în R. F. Germania (15) transmisă de la maimuţa verde africană la om, provocată de aşa-numitul „*virus de Marburg*" sau „*agentul bolii maimuţei Vervet*", inclus actualmente în grupa rabdovirusurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita precoce de incubație-invazie

Considerații generale

Encefalita așa-zisă de „incubație" reprezintă o entitate nozologică de dată relativ recentă. Termenul este, de asemenea, de circulație mai restrînsă și problematica mai puțin dezbătută. J. B. Mayer și colab. (157, 158) au propus următoarea definiție a encefalitei de incubație: „encefalită care survine în incubația unei boli infecțioase virale și care este produsă de către același virus care a declanșat boala infecțioasă respectivă". Criteriul esențial în definirea ei îl reprezintă deci momentul de instalare în raport cu fazele de evoluție ale bolii infecțioase de bază sau de simptomatologie caracteristică și obișnuită.

Făcînd încă o dată abstracție, pentru moment, de discuțiile și precizările ce le-ar putea implica și necesita atributul „de incubație" trebuie subliniată raritatea acestui tablou morbid, ca și lipsa unor încercări mai consistente de încadrare, sistematizare și clasificare a unui atare tip de encefalită. Dificultățile de recunoaștere și diagnosticare ar rezida după Mayer, în două serii de fapte. Pe de o parte, nesesizarea relației temporale patomorfice între manifestările encefalitice premergătoare și simptomele clinice ulterioare caracteristice, prin excelență, perioadei de stare a virozei respective; aceasta ar constitui — credem noi — factorul subiectiv care ține de observator. Pe de altă parte, uneori boala virală de bază îmbracă forma abortivă și evoluția ei încetează înainte de a ajunge la expresia clinică caracteristică; aceasta ar reprezenta deci un factor obiectiv, care este determinat de însăși dimensiunile tabloului morbid.

Încadrare nozologică și terminologie. Locul encefalitei de incubație-invazie în clasificarea și sistematizarea generală a encefalitelor nu este unanim precizat, ci necesită încă argumentări, deliberări și clarificări.

În raport cu clasificarea etiologică, pare bine fixat faptul că acest gen de encefalită este de etiologie virală, ca de altfel și marea majoritate a encefalitelor umane „adevărate". O problemă care apare mai puțin elucidată în opinia numeroșilor autori privește sistematizarea pe baze patogenice în raport cu cele două grupe principale de encefalite: primare și secundare. Strîns atașate acestei probleme sînt discuțiile privitoare la denumirea „cea mai proprie" și raportarea la terminologia de ordin general adoptată pentru diversele genuri de encefalită sau pentru ansamblul lor, corelativ cu evoluția integrală a procesului infecțios.

Incursiunea în domeniul terminologiei ușurează argumentarea referitoare la încadrarea nozologică justă. Cel care i-a consacrat și consolidat denumirea de encefalită de „incubație" a fost J. B. Mayer, subliniindu-i prin aceasta caracterul ei primordial de encefalită precoce, în raport cu desfășurarea procesului infecțios bazal. J. B. Mayer a introdus-o în grupul mai larg al așa-numitelor encefalite parainfecțioase,

Scanned with OKEN Scanner

subliniind în același timp faptul că această denumire este nu numai cea mai cuprinzătoare, ci și cea mai proprie și adecvată pentru întregul grup al encefalitelor, care evoluează concomitent sau însoțesc evoluția unei infecții virale generale. Apărînd într-una din perioadele inițiale — incubația sau mai adesea invazia — ale unei atare infecții, ea poate fi denumită encefalită pre-, intra- sau parainfecțioasă. Ea trebuie diferențiată, cel puțin pentru simplul motiv al momentului apariției ei, de grupul encefalitelor postinfecțioase sau al encefalomielitelor alergice demielinizante, chiar dacă unii autori au asemuit-o, din punctul de vedere al simptomatologiei clinice, cu encefalita vaccinală, considerînd că nu există nici o diferență în expresia clinică a celor mai variate encefalite; alții, între care și Pette, constată aceleași leziuni anatomopatologice în orice encefalită, indiferent și independent de agentul primar neurotrop sau neneurotrop (virus, vaccin, ser). Experimental pe animale, Pette reproduce aceleași leziuni, prin injecții repetate de țesut nervos omo- sau eterolog. De altfel, și alți cercetători ca Adams și Miller nu găsesc o diferențiere netă, esențială, între tabloul histopatologic al encefalitelor precoce, presupuse primare, și cele tardive, postinfecțioase sau secundare. Oricum, granița histopatologică între cele două categorii principale de encefalită în clasificarea pe baze patogenice pare a fi devenit tot mai estompată, procesele inflamatorii din substanța cenușie intricîndu-se, în proporții variabile, cu cele demielinizante, dezvoltate în substanța albă. Demielinizarea însăși este considerată de către Dachy, Adams și alții ca secundară unei atingeri inițiale virale, directe a sistemului nervos central și — așa stînd lucrurile — însăși encefalita morbiloasă clasică ar fi mai just să figureze în grupul encefalitelor virale zise primare, după opinia acestora. Diversitatea formelor clinice și varietatea evoluției în timp ale infecției neuro- și encefalotrope rujeolice, de la encefalita precoce la cea postinfecțioasă și mai departe la panencefalita sclerozantă subacută au contribuit, în mare măsură, la modificarea concepțiilor clasice, net delimitante, între encefalitele primare și cele așa-numite secundare.

Înclinarea către asemenea puncte de vedere este întărită și de cercetările întreprinse și opiniile formulate privind încadrarea — din același punct de vedere patogenic — a panencefalitei sclerozante subacute, pentru care Adams de pildă (1) recunoaște un tablou histopatologic similar unei encefalite primare virale. De altfel, în discuțiile la lucrarea sa asupra patologiei encefalitei rujeolice, la interpelarea lui Rubinstein, Adams reafirmă cu fermitate că acele cazuri de encefalită rujeolică prezentate de el „reprezintă o parte a infecției primare, iar panencefalita sclerozantă subacută poate fi o boală primară", virusul rujeolic putînd persista în organism într-o formă de virus lent. În același timp, Adams critică denumirea oficială de encefalită „postinfecțioasă", pentru afectarea encefalică survenită în cursul infecțiilor urliană, variceloasă și herpetică — în privința celei rujeolice s-a pronunțat deja mai sus — întrucît fiecare din aceste boli, se știe sigur, că sînt datorite virusurilor respective. Se afirmă astfel caracterul de pri-

Scanned with OKEN Scanner

mar și pentru alte encefalite (variceloasă, urliană etc.) în afară de cea rujeolică. Termenul „postinfecțios" implică, după definiția oficială a Centrului de boli contagioase (S.U.A.), afirmă Adams „oarecum altă etiologie, care ar fi consecutivă infecției inițiale"; rezultă deci că această denumire este improprie grupului de encefalite la care s-a referit mai sus.

În seria argumentelor pe care Adams le aduce în continuare pentru demonstrarea caracterului primar al clasicei encefalite „postinfecțioase", sînt constatările sale și ale altor autori, cu privire la faptul că atingerea sistemului nervos central poate precede boala sau îmbolnăvirea inițială — înțelegînd prin aceasta, de fapt, boala de bază sau de simptomatologie comună obișnuită — în aproape toate așa-numitele encefalite „postinfecțioase". Adams se referă, de asemenea, și la ineficacitatea terapiei cortizonice în tratamentul marei majorități a encefalitelor, în contrast cu eficiența spectaculară a acesteia în bolile de natură alergică. Aceleași argumentări subscriu și faptele de observație curentă care atestă, că nu există nici o diferențiere esențială în privința tabloului clinic între encefalitele primare și cele secundare, între cele precoce, pre-, intra-, para- și postinfecțioase.

Acceptînd acest eșafodaj argumentatoriu, încă parțial și susceptibil de consolidări ulterioare, ajungem să fim mai puțin surprinși de enunțurile sigure ale seriei de autori care consideră encefalita postinfecțioasă ca primară, care nu o diferențiază esențialmente de encefalita pre- sau intrainfecțioasă, care asimilează encefalita postinfecțioasă grupului encefalitelor parainfecțioase, pledînd astfel pentru această din urmă denumire ca cea mai cuprinzătoare și cea mai adecvată. În același timp, se subliniază caracterul de primară encefalitei parainfecțioase. La aceeași caracterizare subscrie și Nilsby (citat de Mayer), cînd afirmă că în encefalita parainfecțioasă se observă tablouri clinice și histopatologice care nu pot fi diferențiate de cele întîlnite în encefalitele primitive virale. El evidențiază în același timp rolul important pe care-l joacă în evoluția bolii gradul de maturizare a sistemului nervos central al copilului.

Noi considerăm însă că această problemă, în lumina cercetărilor actuale este deosebit de complexă și necesită noi studii și viitoare aprofundări. Nu putem să nu subliniem însă noutatea acestui punct de vedere care aruncă o rază, pînă acum necunoscută, relativ șocantă momentan, dar nu lipsită de consistență, în domeniul cunoștințelor noastre asupra encefalitelor în general.

Dacă encefalita parainfecțioasă în ansamblul formelor ei este acceptată în categoria encefalitelor primare, cu atît mai mult encefalita de incubație-invazie, precoce în raport cu evoluția integrală a bolii de bază, întrunește condițiile care îi dau dreptul să fie considerată encefalită primară, poate cea mai autentică, mai veridică și mai puțin discutabilă formă de encefalită primară, provocată de acțiunea directă a virusurilor susmenționate asupra celulelor cerebrale; reprezentanta

Scanned with OKEN Scanner

de primo a acestui gen de acțiune a respectivilor agenți patogeni. Că encefalita precoce, de incubație-invazie este o encefalită primară rezultă, cu destulă suficiență, din seria argumentelor și considerentelor prezentate mai sus, ca și din dificultatea, dacă nu chiar imposibilitatea, de a fi considerată logic altfel.

Denumirea completă cea mai proprie acestui gen de afecțiune cerebrală pare aceea de *encefalită primară precoce de incubație-invazie*. Oricîte discuții ar suscita această denumire, encefalita primară precoce de incubație-invazie reprezintă o entitate clinică, cu existență distinctă, deci o entitate nozologică dublu ancorată: grupului mare al encefalitelor virale, pe de o parte, condiției temporale, concretizată în momentul apariției ei, în raport cu evoluția ciclică a unei boli virale de bază, pe de altă parte.

Observații personale și discuții

Obs. nr. 1. Copilul O.G., sex feminin, 2 ani. Debutul bolii brusc cu febră (40°), vărsături și convulsii generalizate. L.C.R. normal. Convulsiile generalizate au continuat și au durat 8 ore, apoi s-au localizat la membrele superior și inferior stîng. Starea generală s-a agravat progresiv, copilul a devenit somnolent, obnubilat, subcomatos. În a 6-a zi de la debut a apărut erupția de rujeolă, care s-a generalizat în cîteva zile. În a 2-a zi de erupție, copilul a fost transferat în clinica noastră, în comă de gradul II—III. La simptomatologia menționată, s-a adăugat un sindrom funcțional, clinic și radiologic de bronhopneumonie. Reflexele osteotendinoase la stînga accentuate, vii, polikinetice; sindromul meningian absent; L.C.R. normal. Tratament cu soluții glucozate hipertone, manitol 10 %, glicerină *per os*. Antibioticoterapie de protecție, cu rolitetraciclină (Reverin) în perfuzii intravenoase.

În a treia zi de erupție, convulsiile au încetat, psihicul și senzoriul s-au ameliorat, copilul redevenind prezent în mediu. Clinic, se constată hemiplegie stîngă cu hipotonie cu pareză facială stîngă, de tip central, Babinski bilateral.

Electroencefalograma (în a 13-a zi de la debut) a relevat anomalii bioelectrice marcate, care traduceau o tulburare profundă a funcțiilor cerebrale.

Evoluția clinică a fost în general favorabilă. În a 10-a zi de la apariția erupției, a început recuperarea motilității la membrul inferior stîng și regresia parezei faciale; Babinski a persistat numai la stînga. După 3—4 zile a reînceput să vorbească, mersul a devenit posibil sprijinit, stepat și ușor cosit cu piciorul stîng; au reapărut parțial mișcările și la membrul superior stîng.

După externare, a continuat să prezinte intermitent rare și scurte crize de epilepsie jacksoniană interesînd jumătatea stîngă a corpului. După 9 luni de la îmbolnăvire, se constată reducerea pînă la dispariție a parezei spastice la nivelul membrului inferior stîng; persista însă un grad de impotență funcțională a brațului de aceeași parte; EEG arată

Scanned with OKEN Scanner

încă descărcări de unde supravoltate, unde lente, vîrfuri și complexe vîrf-undă difuze, nesistematizate, cu oarecare predominanță pe derivațiile centrale.

Obs. nr. 2. Copilul I.C., sex masculin, 3 ani. Boala a debutat prin febră și convulsii generalizate. Examenul clinic n-a evidențiat obiectiv decît o hiperemie faringiană. L.C.R. clar, cu reacția Pandy negativă, cu 71 de elemente/mm³ (28 % neutrofile, 72 % limfocite), cu principalele constante chimice normale. În zilele următoare, sub tratament cu luminal, convulsiile au încetat, dar febra s-a menținut. În a 9-a zi de la debut, a apărut erupția de rujeolă și copilul a fost transferat în clinica noastră cu diagnosticul de „Meningoencefalită. Rujeolă". Boala a evoluat ulterior ca o formă clinică medie de pojar.

Obs. nr. 3. Copilul F. M., sex feminin, 1 an și 11 luni, din mediul rural. A fost internată într-un spital de copii pentru febră, somnolență, stare subcomatoasă, fenomene a căror instalare a coincis cu ingerarea accidentală a unui număr de aproximativ 16 tablete de aminofenazonă de 0,10 g. La 5 zile de la debut, a apărut erupția de rujeolă și copilul a fost internat în clinica noastră. La internare copilul era subfebril, somnolent, obnubilat, confuz, prezentînd hipotonie generalizată, imposibilitate de mers și de stațiune în picioare; erupția de rujeolă ocupa fața și partea superioară a trunchiului. Manifestările neuropsihice s-au menținut și în perioada de stare a rujeolei; s-a adăugat o agitație marcată, care alterna cu somnolența. L.C.R. clar, hipertensiv, normal citologic și chimic. Traseul E.E.G. supravoltat, disritmic, ritmul alfa absent, predominînd undele lente theta și delta; erau prezente complexe vîrf-undă-difuze, nesistematizate.

Tratament: prednison și ACTH timp de 12 zile; antibiotice; vitamine din grupul B.

Evoluția a fost favorabilă, simptomatologia neuropsihică s-a ameliorat, a redevenit conștientă, recuperîndu-și statusul, forța segmentară și motilitatea corespunzătoare vîrstei. S-a menținut o remarcabilă agitație, accentuată de prezența persoanelor străine și a stărilor emotive. Externarea s-a făcut la cerere. Copilul nu a putut fi urmărit ulterior.

Obs. nr. 4. Sugarul M. A., sex feminin, 4½ luni. A fost internat în clinică, în a 2-a zi de boală, într-o stare deosebit de gravă. Contact de rujeolă în familie. Debutul a fost brusc cu febră mare, stare de torpoare, adinamie, somnolență, dispnee și tahipnee.

Evoluția extrem de gravă a dus la pierderea copilului după 36 de ore de la internare. Erupția rujeolică abia începuse să-și facă apariția, rămînînd cu totul minimă.

Examenul necroptic a constatat edem cerebral marcat și leziuni vasculare evidențiabile cu ochiul liber sub forma unor microhemoragii punctiforme situate în substanța cerebrală. Microscopic, hiperemie și edem interstițial, infiltrații limfomonocitare perivasculare, edem pericarionar și gliază moderată; meningele a prezentat infiltrație seroleucocitară de tip monocitoid.

Scanned with OKEN Scanner

Obs. nr. 5. Copilul Ghe. St., sex masculin, 5 ani. A fost internat cu rinofaringită acută, sindrom meningian, prezentînd cefalee și vărsături. L.C.R. normal. Fenomenele patologice amendîndu-se, copilul a fost externat după 7 zile de spitalizare, cu același diagnostic. S-a reinternat a 2-a zi cu febră și o simptomatologie neurologică bogată: somnolență, ameţeli, tulburări de echilibru în ortostatism, mers ebrios, titubant, senzaţie de vertij în poziţie şezîndă, nistagmus de lateralitate.

După 3 zile de la a doua internare s-a observat tumefacţia lojei parotidiene stîngi, urmată ulterior de afectarea bilaterală a glandelor submaxilare.

Evoluţia clinică a fost favorabilă; tulburările neurologice s-au redus relativ rapid; numai nistagmusul a persistat 5 zile, concomitent cu simptomele de interesare glandulară ale infecţiei urliene.

Diagnosticul la ieşire: infecţie urliană cu debut primar encefalitic; parotidită şi submaxilită urliană.

Obs. nr. 6. Copilul S. R., sex feminin, 4 ani. Îmbolnăviri de parotidită epidemică în colectivitatea de copii, pe care o frecventa.

Debut brusc, în timpul somnului, în plină stare de sănătate, cu convulsii tonice violente, plafonare, trismus, obnubilare, spasm carpopedal, respiraţie stertoroasă. După 5 minute, copilul şi-a revenit parţial, persistînd oarecari tulburări de conştienţă, concomitent cu o stare de hipotonie generalizată. După 1 oră, convulsiile s-au repetat, cu relativă predominanţă de partea stîngă. Internat la Spitalul central de copii, reeditează a treia criză de convulsii. La 2 zile de la debut apare tumefacţia lojei parotidiene drepte, ceea ce a determinat transferarea în clinica noastră. La internare, febră 38°, stare generală bună, discret sindrom meningian; lipseau manifestările neuropsihice din perioada iniţială; ambele loji parotidiene tumefiate; în zilele următoare, s-a tumefiat şi submaxilara stîngă.

L.C.R. clar, relativ hipertensiv, reacţia Pandy negativă, 72 elemente/mm^3.

Convulsiile nu s-au mai repetat, iar evoluţia clinică ulterioară a fost favorabilă. De menţionat că fetiţa nu a făcut convulsii în antecedente, iar cele prezente au apărut în afebrilitate, iar cu ocazia unui episod febril survenit după boala actuală nu a prezentat convulsii. Deci nu au fost convulsii febrile, nici un status convulsionant preexistent.

Sinteza observaţiilor clinice. Din numărul mare de encefalite de toate categoriile observate în anii 1969—1970, 6 copii (între 4½ luni şi 5 ani), au prezentat semne clinice de interesare encefalică, care s-au instalat în faza premergătoare apariţiei simptomelor caracteristice perioadei de stare a unor infecţii acute virale. În 4 cazuri, simptomele encefalitice au apărut brusc la sfîrşitul incubaţiei şi începutul invaziei de rujeolă, precedînd cu 4—8 zile apariţia erupţiei. Au prezentat convulsii parţiale şi generalizate, diverse grade de obnubilare pînă la subcomă şi comă, hemipareză sau hemiplegie spastică, pareză sau paralizie facială, nistagmus, reflexe osteotendinoase vii, polikinetice, clonus al piciorului, prezenţa semnului Babinski. Examenul L.C.R. a relevat

Scanned with OKEN Scanner

modificări discrete, iar E.E.G. (la 2 bolnavi) a evidenţiat un grad important de dezorganizare a funcţiilor cerebrale.

Evoluţia bolnavilor cu encefalită de incubaţie-invazie rujeolică a fost, în general, severă. Copilul de 4 ½ luni a decedat după 60 de ore de la debutul bolii, tabloul clinic amintind întrucîtva aşa-denumita formă „ataxoadinamică a rujeolei". Histopatologic, s-au constatat leziuni de encefalită. Alţi 2 copii au prezentat încă sechele importante la externare; într-un singur caz, după dispariţia fenomenelor encefalitice iniţiale, boala a evoluat ca o formă medie de rujeolă.

În celelalte 2 observaţii, simptomatologia encefalitică s-a instalat în perioada de incubaţie a unor infecţii urliene, cel puţin într-una din ele, cu adevărat înainte de apariţia oricărui alt simptom premonitor. Tabloul clinic encefalitic a fost superpozabil celui din encefalita de incubaţie rujeolică, cu oarecari diferenţe în ceea ce priveşte intensitatea simptomelor, în ansamblu mai redusă în cazul encefalitei de incubaţie urliene. De asemenea, evoluţia bolii a fost mai benignă, ambii copii externîndu-se vindecaţi din punct de vedere clinic.

Cele 6 cazuri relatate de noi se încadrează din punct de vedere al expresiei clinice şi al momentului instalării simptomatologiei encefalitice, în raport cu evoluţia obişnuită a bolii de bază, în categoria aşa-numitei encefalite „de incubaţie", semnalată de numeroşi autori în incubaţia sau mai adesea în prima parte a invaziei unor viroze ca: rujeola, varicela, oreionul, precum şi în evoluţia infecţiei vaccinale.

Encefalita precoce de incubaţie-invazie rujeolică

Encefalita de incubaţie rujeolică a fost cel mai frecvent observată în literatură, ceea ce se confirmă şi pe lotul nostru (4 din 6 cazuri).

Simptomatologia cazurilor noastre de encefalită rujeolică de incubaţie-invazie este întrutotul superpozabilă celei descrise de alţi autori. În general, debutul este brusc, cu semne de excitaţie cerebrală, exteriorizate prin convulsii tonicoclonice de intensitate şi durată diferite. Convulsiile se însoţesc adesea de tulburări de conştienţă sau chiar diverse grade de comă, fiind urmate de paralizii cu topografie variată, mai frecvent hemicorporale. De multe ori, apar tulburări extrapiramidale şi sindroame cerebeloase. Pot surveni modificări de reflexe, tulburări ale funcţiilor vegetative, tulburări de micţiune şi de defecaţie.

Nu s-a făcut însă o apreciere procentuală asupra incidenţei encefalitei rujeolice de incubaţie-invazie în structura morbidităţii prin rujeolă, în general, sau în cadrul mai restrîns al encefalitei morbilioase, în particular. Pentru encefalita morbiloasă, se consemnează cu relativă constanţă apariţia în proporţie de 1—2,5‰ din totalul cazurilor de rujeolă.

Atît în sinteza, în care Mayer şi colab. (157, 158) cumulează observaţiile altor autori, cît şi în cadrul observaţiilor lor personale, manifestările encefalitice au apărut, în marea majoritate a cazurilor, în primele 1—2 zile ale perioadei de invazie a rujeolei, precedînd cu 2—12

Scanned with OKEN Scanner

zile apariţia erupţiei. Totuşi, în una din observaţiile lui Mayer (copil de 4 ani), convulsiile tonicoclonice şi tulburările de conştienţă, ca expresii ale afectării etajului cerebral superior, s-au instalat în perioada de incubaţie a rujeolei, precedînd cu 3 zile primele simptome care anunţau invazia.

Aspecte similare constată şi A. Dachy şi L. Thiry (63), care recunoscînd existenţa acestui tip de encefalită rujeolică aduc în discuţie o serie de aspecte legate de multipotenţialitatea de acţiune a virusului rujeolic asupra sistemului nervos central. Dintre cele trei cazuri prezentate de ei, la unul din copiii în vîrstă de 11 ani, fenomenele encefalitice au survenit cu 12 zile, iar la ceilalţi doi cu 4—5 zile înainte de apariţia erupţiei. Primul caz se poate considera ca encefalită de incubaţie, iar celelalte două mai probabil de invazie. Ford (90) clasifică, pe criterii clinice, manifestările neurologice care apar în cursul rujeolei în felul următor: a) manifestări cerebrale difuze, de scurtă durată; b) simptome cerebrale multifocale; c) hemiplegie şi afazie; d) simptome cerebeloase; e) paraplegie şi sindroame medulare; f) altele (tulburări mintale, nevrită optică etc.). Evident, encefalita rujeolică de incubaţie-invazie, este ataşabilă primului grup.

În cele patru cazuri, semnalate în observaţiile noastre, manifestările de afectare encefalitică s-au instalat la sfîrşitul incubaţiei şi primele momente de debut ale invaziei, coincizînd de fapt cu exprimarea clinică a acesteia din urmă, devansînd apariţia erupţiei cu 4—8 zile. De fapt, în linii generale, acesta este momentul de exteriorizare a encefalitei de acest gen, în marea majoritate a observaţiilor. Dacă uneori momentul respectiv apare mai puţin clar şi categoric fixat în această perioadă de tranziţie, este pentru faptul că situarea lui se face, cel mai adesea, nu prin raportarea la invazie, ci la perioada simptomatologiei prin excelenţă caracteristice bolii de fond, recte la perioada de stare, adică cea eruptivă, în cazul rujeolei.

Faptul că encefalita de incubaţie propriu-zisă este mai rară decît cea de invazie precoce, nu-i contestă existenţa, ci mai degrabă o asociază acesteia din urmă într-o trăsătură de unire integrativă. La această integrare, îi dă dreptul de asemenea situarea ei în perioada de trecere de la incubaţie la invazie ca şi apariţia în invazia precoce. Momentul trecerii de la incubaţie la invazie este bine exprimat, mai ales pe plan clinic şi în formele cu simptomatologie caracteristică. Dar el este mai puţin bine fixat şi mai puţin stabil pe planul modificărilor fiziopatologice care-l pregătesc, ca şi în formele fruste, abortive sau atipice. Deoarece perioada de incubaţie a rujeolei, deşi clinic silenţioasă (63), corespunde la stadii de proliferare virală intensă şi generalizată, nu este deloc exclusă posibilitatea ca în această perioadă să izbucnească, probabil în condiţii particulare, unele manifestări clinice, fie chiar şi encefalitice, dată fiind generalizarea infecţiei virale în organism. Adăugîndu-se la aceasta posibilitatea apariţiei unor simptome respiratorii şi cutanate precoce, discrete şi fugace, chiar la 48 de ore

Scanned with OKEN Scanner

după momentul infectant și corelate deci diseminării virale primare (63), se poate presupune că perioada de incubație, în special a rujeolei, nu ar fi întotdeauna absolut „mută", din punct de vedere clinic.

Așadar, suficiente argumente demonstrează convingător existența encefalitei rujeolice precoce (vezi și argumentele anatomopatologice). Am stăruit mai mult asupra acesteia, pentru că este de departe cea mai frecventă și în același timp cea mai bine studiată. Oricum situația specială a acestei encefalite rujeolice primare de incubație-invazie îi conferă privilegiul de prototip pentru întregul grup al encefalitelor de acest gen, de alte etiologii virale.

Dacă este sigură existența encefalitei precoce de invazie, se pune întrebarea dacă există și o *encefalită rujeolică de incubație propriu-zisă*. Răspunsul nu este așa de simplu. Fiziopatologic, incubația nu este deloc o perioadă liniștită, dar clinic ne-am obișnuit ca ea să fie mută. În raport cu intervalul de timp, uneori neobișnuit de lung, scurs de la izbucnirea manifestărilor encefalitice pînă la apariția simptomatologiei caracteristice bolii de fond, ca și cu faptul că simptomatologia encefalitică se instalează uneori brusc, în absența oricăror semne prodromale, s-ar putea vorbi de encefalită de incubație, ca formă a encefalitei precoce. La aceste considerente, se adaugă și existența altor manifestări precoce, respiratorii și cutanate, chiar în primele zile ale incubației. S-ar putea pune întrebarea, dacă o dată apărută simptomatologia clinică, se mai poate vorbi de incubație, sau aceasta reprezintă mai degrabă un gen de invazie de tip particular, care precede sau înlocuiește debutul clasic obișnuit al virozei respective. În privința cazurilor prezentate de noi, nici unul nu ar fi încadrabil encefalitei de incubație propriu-zise; doar cel la care fenomenele encefalitice au precedat cu 8 zile apariția erupției rujeolice l-am putea considera pertinent unei asemenea încadrări. Oricum se remarcă importanța situării în timp, importanța factorului temporal în definirea acestei forme particulare de encefalită: encefalită precoce de incubație sau de invazie sau — nu numai mai complet, dar și mai propriu — encefalită de incubație-invazie.

Modificările E.E.G. consemnate de către numeroși cercetători, în procente semnificative, la bolnavii de rujeolă fără semne clinice manifeste de afectare cerebrală, prezența acestor anomalii bioelectrice evidente în perioada de invazie precoce a rujeolei, contribuie la creșterea certitudinii existenței acestui gen de encefalită. Gibbs și colab. (102) au constatat modificări E.E.G. (descărcări de unde lente, theta și delta, predominînd pe derivațiile occipitale) la 51% din cei 680 de bolnavi de rujeolă, care nu exteriorizau nici un fel de suferință cerebrală. Aceste anomalii E.E.G. erau cu deosebire marcate în timpul instalării erupției — deci în invazia precoce — și regresau în următoarele 8 zile. Autorii le consideră o probă indirectă a invadării sistemului nervos central de către virusul rujeolic în faza viremică; situarea lor în perioada precoce, constituie noi argumente în privința existenței encefalitei primare de incubație-invazie.

Scanned with OKEN Scanner

Și în privința modificărilor E.E.G. există o diversitate de date și opinii în literatură. Radermecker consideră tipice pentru encefalitele parainfecțioase tulburările activității bioelectrice de bază cu existența de focare cu potențial convulsiv (unde supravoltate, vîrfuri lente, complexe vîrf-undă și descărcări de unde lente, theta și delta), anomalii care dispar mai tîrziu. Însă nu toți autorii constată modificări E.E.G.; Rozychi notează absența alterărilor E.E.G., chiar în prezența unor tablouri encefalitice manifeste. De altfel, este bine cunoscut că nu există o corespondență absolută între simptomatologia clinică și înregistrările E.E.G. De asemenea, consemnarea sau, dimpotrivă, considerarea ca nesemnificative a unor anomalii bioelectrice minore sau minime depinde în bună măsură și de concepția subiectivă a electroencefalografistului. Mulți nu acordă importanță eventualelor accidente subliminare latente sau le încadrează în limitele generale ale expresiei normalului; aceasta mai ales la copii și în situațiile în care nu se aplică procedee de provocare și stimulare. Mayer și colab. nu au constatat în toate cazurile modificări E.E.G., ceea ce cu datele majorității autorilor, exprimînd, în mod adecvat, realitatea și în această problemă.

Pe lotul nostru, cei doi copii, la care s-au efectuat examene E.E.G., au prezentat anomalii bioelectrice evidente de tipul celor descrise de Radermecker. Observațiile noastre se înscriu deci în seria celor care relevă alterări severe ale activității bioelectrice și implicit ale funcțiilor cerebrale, în encefalita rujeolică precoce.

Modificările lichidului cefalorahidian sînt variat consemnate în literatura de specialitate atît în privința existenței și frecvenței, cît și a intensității lor. Mayer și colab. (157, 158) le consideră rare, iar Dachy și Thiry (63) remarcă că 10—30% din copiii cu rujeolă necomplicată, deci fără manifestări neurologice prezintă alterări ale L.C.R. În cazurile de complicații nervoase majore, între care encefalita, incidența modificărilor L.C.R. urcă pînă la 75-85 %. Autorii includ însă encefalita precoce în grupul manifestărilor neurologice minore ale rujeolei. Așadar, frecvența cu care s-ar constata modificările de L.C.R. în această encefalită s-ar situa cam între 35 și 45 %, ceea ce nu este prea rar. Dachy și Thiry atrag atenția asupra existenței meningitei seroase acute de etiologie rujeolică, în care tocmai alterările L.C.R. reprezintă elementul esențial pentru diagnostic.

Intensitatea alterărilor L.C.R. se apreciază ca redusă. Jacob — citat de Mayer — constată o creștere minimă a elementelor celulare. Pette consemnează în cazul encefalitei de incubație o medie de 200 de elemente pe mm^3. Rooyen și Rhodes remarcă creșterea moderată a albuminorahiei, fără să observe un paralelism între nivelul acesteia și intensitatea reacției celulare.

În observațiile noastre, examenul L.C.R. s-a efectuat la 3, din cei 4 copii cu encefalită rujeolică precoce. Dintre aceștia, 2 au prezentat un L.C.R normal și doar un singur bolnav, în vîrstă de 3 ani, a avut un număr de 71 elemente/mm^3, cu reacția Pandy negativă, iar constantele chimice nemodificate.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita precoce de incubaţie-invazie urliană

Encefalita primară de incubaţie-invazie urliană a fost, de asemenea, consemnată în literatura medicală de specialitate. Dacă meningita urliană — instalată înainte, în timpul sau după afectarea parotidiană sau a celorlalte glande salivare, sau evoluînd independent, ca unică manifestare a infecţiei urliene, eventualitate întîlnită mai ales la copiii mici — este frecvent observată, encefalita urliană „secundară", în sensul clinic al cuvîntului, este rară iar encefalita urliană primară este excepţională. Au fost descrise totuşi, nu numai meningite, ci şi encefalite urliene evoluînd singular, de sine stătătoare, fără alte localizări ale bolii. Din 1938, Glanzmann deosebeşte o meningoencefalită urliană prodromală, una parainfecţioasă şi alta postinfecţioasă. Şi aci, ca şi în cazul encefalitei rujeolice, nu se face o precizare asupra proporţiei care revine encefalitei urliene prodromale — a cărei sinonimie cu encefalita de incubaţie-invazie nu este greu de făcut — în raport cu encefalita urliană în ansamblul formelor ei clinice. Kroo (citat de Mayer) pe 37 de cazuri de encefalită urliană, constată că 2 cazuri au apărut „preinfecţios", deci care pot fi încadrate formei clinice de care ne ocupăm.

Simptomatologia este superpozabilă tabloului clinic al encefalitelor în general şi, de asemenea, nu se observă nici o deosebire esenţială în expresia clinică a encefalitei care precede afectarea parotidiană şi cea care îi succede.

Kroo indică ca simptome: febra, cefaleea, somnolenţa, diverse grade de obnubilare, redoarea de ceafă, vărsăturile şi durerile abdominale. Bolnavii observaţi de noi au prezentat o simptomatologie mai bogată, adăugînd ameţeli, tulburări de echilibru în ortostatism, mers ebrios, nesigur, titubant, senzaţie de vertij în poziţie şezîndă, nistagmus de lateralitate, bradipsihie, tulburări de conştienţă, convulsii tonice şi tonico-clonice — de o deosebită violenţă într-unul din cazuri — trismus şi chiar tulburări respiratorii, prin interesarea trunchiului cerebral.

Lichidul cefalorahidian a prezentat modificări discrete.

Encefalita primară de incubaţie-invazie variceloasă

J. B. Mayer şi alţi autori (Degnelie, Marsden, Hurst, Van Bogaert) au descris cazuri de encefalită apărute în incubaţia sau invazia altor boli virale, între care varicela. Semnele clinice de afectare encefalitică au precedat — în observaţiile lor — cu 3 pînă la 24 de zile, apariţia erupţiei de varicelă. Tabloul clinic a fost proteiform, cu predominanţa uneori a simptomatologiei encefalitice, alteori a celei de interesare medulară. Ne permitem a considera că această bipolaritate a manifestărilor clinice o apropie de categoria de encefalită centroperiferică, aşa cum a fost conturată de State Drăgănescu şi se explică, în bună măsură, prin particularităţile patogenice de diseminare şi de localizare a virusului varicelos în organismul uman.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita primară de incubație-invazie variceloasă are un debut brusc, uneori de-a dreptul zgomotos. Frecvent în tabloul clinic domină manifestările de lezare cerebrală: tulburări psihice, tulburări de conștiență și de comportament, hemiplegie spastică, tulburări extrapiramidale, ataxie cerebeloasă, paralizii oculare, nevrite retrobulbare. Adeseori, se adaugă tulburări de tip mielitic sau nevritic. Sînt citate, de asemenea, modificări de L.C.R., cu creșteri ale elementelor celulare pînă la 500/mm^3; în majoritatea cazurilor însă anomaliile de L.C.R. sînt minime sau absente. S-au consemnat de asemenea modificări ale traseului E.E.G., similare celor descrise în celelalte encefalite precoce virale și care depășesc de multe ori durata manifestărilor clinice.

Anatomie patologică

Criteriul anatomopatologic aduce și el argumente importante în susținerea acestui gen de encefalită primară precoce. Berard-Badier și colab. (20) disting 5 tipuri de encefalită rujeolică: acută toxică, acută inflamatorie, subacută clasică, cicatriceală tardivă și sechelară. Probabil în categoria acută toxică sau acută inflamatorie, expresie anatomopatologică a așa-numitei forme ataxoadinamice a rujeolei, se încadrează și cazul nostru letal. Aceasta cu atît mai mult cu cît formele toxică hiperacută și inflamatorie acută, sînt caracterizate prin evoluție severă, decesul producîndu-se în prima în 24 de ore de la debutul manifestărilor neurologice, iar în a doua în 3—6 zile după apariția erupției. Histopatologic, predomină fenomenele congestive și hemoragice cerebrale în forma hiperacută și infiltrația celulară perivenoasă în cea acută.

Adams (1) împarte leziunile histopatologice constatate în asemenea cazuri în două grupe principale: 1) acute precoce și subacute și 2) tardive. Prin recunoașterea existenței formei acute precoce se confirmă implicit existența pe plan anatomopatologic a unei anumite structuri patomorfice corespunzătoare encefalitei de incubație-invazie. Marca peremptorie, indiscutabilă a encefalitei de etiologie rujeolică o constituie — după Adams — prezența incluziilor corpusculare citoplasmice și nucleare și a celulelor gigante, slab sau puțin multinucleate. Aceste elemente caracteristice le-a găsit atît în forma acută, cît și în cea subacută și cronică a encefalitei rujeolice.

Un alt aspect care a preocupat pe diverșii cercetători — în cadrul căruia își găsește un loc și encefalita precoce — îl reprezintă evoluția în timp a leziunilor histopatologice. Miller și colab. (citați de 1) susțin că primele modificări, care survin la nivelul sistemului nervos central în cursul encefalitei rujeolice, constau în hiperemie, urmată la scurt timp de infiltrarea cu celule mononucleate a pereților vasculari, în special ai venelor mici și venulelor. Mai tîrziu apare edemul perivenos și uneori hemoragic cu aceeași distribuție. În cîteva zile, se constituie infiltrațiile perivenoase cu celule microgliale și limfocite, urmate de demielinizare în aceleași regiuni. Zonele de demielinizare, formate prin îndepărtarea și dezintegrarea grăsimilor, ca rezultat al dispersării aces-

Scanned with OKEN Scanner

tora de către fagocite și produsele lor, se extind și pot conflua ulterior. Nu se produce întotdeauna un proces de alterare a celulelor nervoase și el poate varia foarte mult ca intensitate și extindere. Lezarea directă a vaselor sanguine se întîlnește frecvent și este de asemenea variată, de la „petele" de infiltrare a pereților vasculari cu limfocite, la necroză. În acest stadiu, modificările sînt complet reversibile (Miller); în alte situații ariile de demielinizare persistă, fără extinderea progresivă a gliozei crescute (Adams).

În forma acută și subacută de encefalită rujeolică, Adams constată predominența hemoragiei și congestiei. Incluziile citoplasmice și/sau nucleare le-a observat în 75 % din cazurile studiate, iar celulele gigante multinucleate la 25% din cazuri. Reacțiile celulare perivasculare și demielinizarea au fost evidente la aproape întregul lot cercetat.

În forma tardivă sau cronică, de encefalită rujeolică, după Adams, se pot întîlni reacțiile perivasculare, ca expresie a activității procesului inflamator, numai că ele nu mai predomină. Pe prim plan, se situează distrucțiile cerebrale severe, cu demielinizare difuză, glioză marcată și — element esențial — prezența în multe astrocite a incluziilor corpusculare nucleare. Acest tablou este comparabil cu cel consemnat de Berard-Badier în formele subacută și cicatriceală (demielinizare perivenoasă intensă, cu manșoane celulare gliale perivenoase), în care decesul se produce în jurul celei de a 10-a zi după erupție. În forma cicatriceală, demielinizarea depășește teritoriile perivenoase, iar acest aspect anatomopatologic se întîlnește la bolnavii decedați la un interval de săptămîni sau luni de la apariția erupției.

În determinismul modificărilor patologice, pe lîngă natura și caracterele agentului patogen, factorul timp și cel imunologic au un rol esențial în explicarea caracteristicilor unui proces patologic encefalitic în evoluția și în structura lui.

Adams așază incluziile citoplasmice și/sau nucleare la baza diagnosticului anatomopatologic al encefalitei rujeolice și face din prezența lor un factor adițional esențial, alături de datele serologice și studiul anticorpilor fluorescenți, în elaborarea și definitivarea cadrului nozologic într-o serie de cazuri.

Prezența aproape constantă a demielinizării în toate formele encefalitei rujeolice (acută, subacută, cronică), cu variații în intensitate și extindere, poate fi corelată — credem noi — cu posibilitatea reversibilității sau ireversibilității procesului histopatologic.

Factori favorizanți

Encefalita de incubație-invazie este relativ rară. În apariția ei ar juca un rol favorizant o serie de factori. După Mayer, unul din aceștia ar fi vîrsta mică a copiilor, un altul debilitatea constituțională prin multiple cauze și de variate aspecte: imaturitate, diverse grade de distrofie, paratrofie, deficiențe metabolice și enzimatice, afecțiuni congenitale, factori de mediu cu influență negativă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra factorului vîrstă este necesar să ne oprim puţin, întrucît anumite consideraţii adiacente îi conferă unele elemente de criteriu diferenţiator între encefalita precoce primară, considerată de noi, şi cea posteruptivă sau secundară. Dacă într-adevăr, după Dachy şi Thiry, encefalita rujeolică postinfecţioasă s-ar întîlni mai frecvent la grupa de vîrstă 5—9 ani, iar cea de incubaţie-invazie, după cum remarcă majoritatea cercetătorilor, ar deţine predominanţa la vîrstele mici, factorul vîrstă este justificat să fie considerat unul din criteriile de diferenţiere între cele două categorii de encefalite.

Dachy şi Thiry acordă o importanţă mare antecedentelor neurologice particulare, pe care le-ar prezenta mai frecvent copiii afectaţi şi, în primul rînd, epilepsia subiacentă, structură patomorfică care se defineşte actualmente şi ca status convulsivant latent. Alţi autori nu confirmă incidenţa particulară a antecedentelor neurologice la bolnavii cu encefalită rujeolică precoce.

În cazurile prezentate de noi, se remarcă importanţa factorului vîrstă, toţi fiind copii între 4 1/2 luni şi 2 ani, unul singur de 3 ani. Lipsesc însă alţi factori favorizanţi şi mai ales nu se consemnează antecedente neurologice particulare. De altfel, se poate considera că la vîrstele mici şi foarte mici, accidentele neurologice sînt mai greu evidenţiabile.

În seria factorilor favorizanţi, pe lîngă cei consemnaţi deja, care ţin de macroorganism, nu trebuie neglijate anumite caractere particulare ale agentului patogen. În problema apariţiei encefalitei rujeolice de incubaţie-invazie, unul din aceste caractere este reprezentat de capacitatea neurotropă particulară a virusului rujeolic determinant, demonstrată şi în patologia experimentală.

Un alt fenomen — pînă la un punct factor favorizant, dar mai degrabă, credem noi, condiţie etiopatogenică — este reprezentat de asocierile virale, tot mai frecvent demonstrate; grupul mixovirusurilor, la care este afiliat şi virusul rujeolic, s-a arătat deosebit de apt, pentru cele mai variate asocieri, adeseori cu răsunet clinic evident. De asemenea, de ordin asociativ general pentru orice afectare cerebrală, se poate menţiona existenţa aşa-numitului „virus encefalitogen", cu multiple valenţe de cuplare sau cu responsabilităţi proprii, după alte ipoteze. Locul şi rolul acestuia sînt în parte infirmate, în parte confirmate de cunoştinţele actuale.

Factorii favorizanţi sînt mai puţin discutaţi în legătură cu encefalita urliană de incubaţie-invazie. Kleinschmidt consideră frecvenţa afectării sistemului nervos central în cursul infecţiei urliene independentă de constituţie şi afirmă că aceasta este variabilă de la o epidemie la alta, fiind mai degrabă relativ dependentă de condiţiile epidemiologice. Cele 2 cazuri ale noastre se pot considera ca aparţinînd aceleiaşi perioade epidemice, dar este greu de afirmat că prin aceasta ar confirma criteriul epidemiologic. De asemenea, s-ar părea că encefalita urliană precoce afectează copii de vîrste ceva mai mari, decît corespondenta ei de etiologie rujeolică, ceea ce ţine de distribuţia diferenţiată, pe grupe de vîrstă,

Scanned with OKEN Scanner

a incidenței celor două afecțiuni virale, rujeola apărînd la vîrste mai mici. Considerăm totuși, că antecedentele neurologice au un rol și în encefalita precoce urliană.

O observație de ordin general — și care are și unele implicații de ordin genetic nu îndestul descifrate — se referă la importanța terenului și a predispozițiilor unor indivizi pentru acest gen de afecțiune, fără a subestima prin această relevare rolul intervenției unor tulpini virale cu capacitate neurotropă particulară.

În această ordine de idei, aș cita ca exemplificare cazurile menționate de Mayer. *Primul caz:* copil de 1 an și 2 luni, normal dezvoltat, face o encefalită în stadiul prodromal al rujeolei, care se vindecă fără sechele clinice sau E.E.G. După 11 luni, cu ocazia unei gripe, reeditează manifestările encefalitice, în contextul cărora predominau convulsiile. Același tablou clinic se repetă peste 3 luni în momentul apariției unei erupții de varicelă, însoțindu-se acum și de modificări ale L.C.R. Electroencefalograma a rămas normală. Urmărit ulterior, copilul s-a dezvoltat normal și nu a mai prezentat convulsii.

Al doilea caz: copil de 3 ani, normal, prezintă o encefalită severă cu modificări psihice importante, tulburări de conștiență, convulsii, anomalii marcate ale L.C.R. și ale E.E.G., survenind cu 24 de zile înainte de apariția erupției de varicelă, cu care ocazie simptomatologia encefalitică se intensifică. Fenomenele se amendează în 5 zile de la instalarea primului puseu eruptiv de varicelă. După 10 zile de la apariția varicelei, copilul prezintă oreion. Cu cîteva ore înainte de apariția semnelor clinice de oreion, după o perioadă de 5 zile de comportament normal, reapar convulsiile și unele tulburări neuropsihice. Acest „film" de desfășurare a evenimentelor patologice, cu unele secvențe de ordin mai particular, obligă la o serie de explicații. În primul rînd, surprinde lungul interval de 24 de zile intercalat între apariția simptomelor encefalitice și primul puseu eruptiv de varicelă. Întrucît în spitalul respectiv, nu au existat îmbolnăviri de oreion sau de varicelă în această perioadă de timp, se consideră că ambele contacte și infectări virale s-au produs înainte de spitalizare. Se poate presupune că această relativă simultaneitate infectantă a exercitat o serie de influențe: ar fi putut favoriza precocitatea și izbucnirea brutală a manifestărilor encefalitice; ar fi putut întîrzia exprimarea exantemului varicelos; ar fi putut prelungi perioada de incubație a celei de a doua boli ca apariție în timp, a oreionului, dar a acestuia numai ca expresie clinică obișnuită, comună, adică prinderea glandelor parotide. În privința tabloului encefalitic, care precede cu puține ore tumefacția glandulară, acesta poate fi interpretat ca encefalită urliană precoce survenită pe un creier anterior lezat. Același copil, după 6 luni, cu ocazia îmbolnăvirii de rujeolă, reeditează crizele convulsive, tulburările neuropsihice și de conștiență. Electroencefalograma prezintă anomalii bioelectrice evidente. După 3 luni de spitalizare, este externat vindecat; urmărit ulterior se dezvoltă psihic și neuromotor normal.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție

Encefalita primară de incubație-invazie rujeolică are o evoluție relativ severă, după majoritatea autorilor, fiind astfel perfect concordantă cu situația de ansamblu a variatelor forme clinice ale encefalitei rujeolice.

Dintre cele trei modalități evolutive: moarte, vindecare cu sechele, vindecare completă cu restitutio ad integrum, evoluția letală se consideră, în general, rară. Și aici — dat fiind numărul mic de cazuri de encefalită rujeolică precoce — lipsesc posibilitățile unor aprecieri procentuale. Mayer se rezumă în a afirma raritatea cazurilor letale, iar Dachy indică cifra de 15 % pentru mortalitatea prin encefalită rujeolică, probabil în ansamblul formelor ei clinice. Cît revine din acest procent encefalitei precoce sau dacă se referă numai la ea, nu se specifică însă. La fel, Hamilton și Hahna (citați de Mayer) indică 10—20 %, ca extreme privind letalitatea. Dintre cele 4 cazuri prezentate de noi, unul singur a decedat, copilul de cea mai mică vîrstă.

A doua posibilitate de evoluție — vindecarea cu sechele — nu se bucură încă de o exprimare cantitativă, direct precizată, privind proporția specifică ce-i revine encefalitei de incubație-invazie în structura generală a acestei categorii evolutive. După Mayer, 30—40 % din cazuri se vindecă cu sechele (demență, convulsii, tulburări de tip piramidal și extrapiramidal), constituind deci o eventualitate relativ frecventă. Dachy și Thiry dau o medie de 30% (cu extreme 7—50%) de vindecări cu sechele motorii, senzoriale, intelectuale sau afective. Procentele de mai sus se suprapun în mare măsură situației evolutive a formei clasice a encefalitei rujeolice și pot foarte bine să corespundă situației globale a encefalitei rujeolice în ansamblul formelor ei clinice, între care și encefalita rujeolică precoce, pentru care însă nu se face o specificație.

Aceleași considerente — privind precizarea și detașarea din ansamblu a entității care ne preocupă — sînt valabile și pentru cifra de 40 %, acordată de Mayer, celei de a treia posibilități evolutive, vindecarea completă. Nu trebuie neglijate însă nici urmările la distanță ale acestei boli. Brodtmann (citat de Mayer) a observat la 7 din 9 copii, complet vindecați și deplin sănătoși la externare, modificări de caracter, survenite la luni după părăsirea spitalului. De asemenea, pot să apară la luni după vindecare tulburări în formarea și dezvoltarea personalității, deficite de inteligență, crize epileptoide sau epilepsie francă, diverse paralizii de nervi cranieni.

Dintre cele 4 cazuri observate de noi, 2 prezentau încă sechele importante la externare, iar unul care a putut fi urmărit 9 luni după îmbolnăvire, era încă sechelar evident la această perioadă de timp atît pe plan clinic, cît și E.E.G. Numai la unul, din cei patru copii, după amendarea manifestărilor encefalitice inițiale, boala a evoluat ca o rujeolă formă medie obișnuită.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita primară de incubație-invazie urliană are o evoluție, în general, mai puțin severă decît cea rujeolică, deși după Mayer se citează în literatură 6 cazuri letale. Nu se specifică însă, dacă se referă numai la encefalita urliană precoce sau la ansamblul formelor clinice ale encefalitei urliene. Un caz fatal de meningoencefalită urliană, cu izolarea virusului din creierul uman raportează De Godoy și colab. (66). Aici este vorba cu multă probabilitate de encefalită urliană primară, izolarea virusului urlian din creierul uman sugerînd acțiunea directă a agentului potențial neurotrop asupra sistemului nervos central. Sechelele după encefalita urliană sînt mult mai rare.

Encefalita primară de incubație-invazie variceloasă ar ocupa, ca evoluție și severitate, un loc intermediar între cea rujeolică și cea urliană. Letalitatea ar fi de 6—13%, iar sechelele manifestate ca tulburări psihice, oftalmoplegii, instabilitate și incoordonare motorie, relativ rare.

Patogenie

În privința patogeniei encefalitei primare de incubație-invazie, s-au emis multiple ipoteze care reeditează principalele teorii cunoscute actualmente asupra mecanismelor patogenice ale encefalitelor. Între acestea, așa-numita teorie „neuroalergică" este cu maximă probabilitate cea mai puțin verosimilă, ca explicație patogenică a encefalitei precoce.

O altă teorie, aceea a activării în prezența unei infecții generale de orice etiologie virală — și nu numai virală — a unui așa-numit virus encefalitogen latent, ubicuitar la nivelul cerebrumului, a fost de asemenea luată în considerare, dar plauzibilitatea acestei teorii a rămas discutabilă.

A treia ipoteză patogenică — și cu maximă probabilitate, cea mai valabilă — consideră că manifestările encefalitice precoce se datoresc lezării directe a encefalului și proceselor inflamatorii declanșate de către virusul cauzal al bolii de bază, în perioada de generalizare a infecției. Această ipoteză este cu atît mai plauzibilă cu cît în ultimii ani s-au amplificat considerabil cunoștințele asupra neurotropismului de necontestat al virusurilor, menționate anterior ca fiind capabile să provoace encefalite de incubație-invazie.

În privința primului și celui mai important dintre aceste virusuri, cel rujeolic, infecția cu acest virus — remarcă Dachy — „se soldează cu o infecție a cărei diseminare ar fi mai importantă decît ne lasă să presupunem manifestările clinice și a cărei eradicare nu ar fi totală la un mare număr de convalescenți".

O asemenea opinie s-a format îndeosebi pe baza constatărilor recente care atestă larga implicare a virusului rujeolic (sau a unuia asemănător) în etiopatogenia marelui grup al panencefalitelor sclerozante subacute. Posibilitatea exercitării unei acțiuni directe asupra sistemului nervos central este confirmată de foarte multe cercetări și consemnările privind izolarea virusului rujeolic din substanța cerebrală o atestă în cel mai înalt grad, alături de punerea în evidență a incluziilor cor-

Scanned with OKEN Scanner

pusculare citoplasmice și nucleare și a așa-numitelor „small multinucleated gigant cells" (Adams). De asemenea, cunoștințele actuale asupra asocierilor potențializatoare ale unora din membrii familiei mixovirusurilor — din care face parte și virusul rujeolic — într-o serie de neuroinfecții de alte etiologii, în special enterovirală, adaugă noi elemente în sprijinul capacității neuropatologice a virusului rujeolic.

Capacitatea neuro- și encefalopatogenă a celorlalte virusuri implicate în determinarea encefalitei precoce este suficient demonstrată de faptele de observație clinică și paraclinică, ca și de cele de patogenie și medicină experimentală. Virusul urlian face parte, de asemenea, din familia mixovirusurilor; capacitatea lui neurotropă se demonstrează între altele prin existența meningitei urliene de sine stătătoare, remarcată frecvent la copilul mic, ca și prin prezența lui în L.C.R. De asemenea, sînt bine cunoscute manifestările encefalitice în cursul oreionului și — mai convingător — s-a consemnat și izolarea virusului urlian din creier la un bolnav decedat prin encefalită urliană (78).

Neurotropismul virusului varicelos se evidențiază atît prin existența encefalitei variceloase și a altor complicații nervoase ale bolii, cît și prin localizarea virusului varicelozosterian în ganglionii spinali și prin probabila lui latență la acest nivel.

Argumente asemănătoare se pot aduce și în privința capacității neuropatogene a virusului vaccinal.

În concluzie, virusurile rujeolic, urlian, varicelos, vaccinal au cu siguranță capacitatea de a leza direct encefalul și de a induce diverse modalități de afectare a acestuia, între care și encefalita precoce de incubație-invazie.

Encefalite acute secundare virale

Problema așa-numitelor encefalite secundare (perivenoase sau leucoencefalite) ale bolilor eruptive sau, mai corect poate, encefalomielite alergice postinfecțioase sau postvaccinale, în raport cu momentul și modalitatea de apariție, a fost atinsă într-o serie de aspecte, în special cele atașate rețelei corelative, mai rar conjunctă — mai frecvent disjunctă — cu encefalitele propriu-zise sau primitive. Intenția justificată de a clarifica și consolida situația de primă clasă a encefalitelor virale primitive acute a orientat modalitatea de prezentare a encefalitelor secundare oarecum în umbra celor primare. Această situare particulară nu le știrbește din importanță, ci este determinată de intenția enunțată și de fixarea voluntară a centrului de greutate al prezentării pe categoria afecțiunilor infecțioase acute ale encefalului. Pentru considerentele menționate, vom evita o prezentare *de largo* a encefalitelor secundare și ne vom limita la o schiță cvasienumerativă și, pe cît posibil, electivă din punct de vedere al simptomatologiei clinice, a cîtorva dintre ele și în primul rînd a celor care complică principalele boli eruptive.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalomielitele alergice postinfecții eruptive prezintă o serie de manifestări comune, putînd realiza următoarele tablouri clinice;

1. Tipul de *encefalomielită supraacută* evoluează brutal de la început, cu hipertermie, cefalee, torpoare progresivă și comă profundă, întretăiată de crize convulsive localizate sau generalizate. Se adaugă apoi paralizii de nervi cranieni, mișcări anormale, sindrom piramidal și extrapiramidal, tulburări neurovegetative grave: tahicardie, hipotensiune, transpirații profuze, hiperemie alternînd cu paloare și cianoză, respirație neregulată, periodică. Boala poate evolua grav către moarte în cîteva zile, dar s-au observat și vindecări nesperate și chiar fără sechele.

2. Tipul de *encefalomielită acută* realizează un tablou clinic mai puțin dramatic. Pe fondul unei evoluții obișnuite a bolii eruptive de bază, survin brusc: hipertermie, manifestări nervoase, obișnuit convulsii, semne cerebeloase, tulburări ale conștienței de la torpoare la comă. Electroencefalograma înregistrează pe toate derivațiile o disritmie lentă generalizată, cu unde delta de înalt voltaj, cu descărcări de vîrfuri lente și complexe vîrf-undă nesistematizate.

3. *Encefalitele cu expresie clinică de focar* sînt prin excelență difuze, arareori însă prezintă simptomatologie neurologică de focar: epilepsie jacksoniană, hemiplegie, ataxie acută cerebeloasă etc.

4. *Formele fruste* există și în cadrul encefalitelor secundare și se manifestă prin ușoară ascensiune termică, somnolență sau o criză convulsivă.

Prognosticul encefalitelor secundare este variabil; moartea survine în 10—20% din cazuri și aproximativ 20—30% dintre bolnavi rămîn cu sechele mari nervoase și psihice.

Encefalita rujeolică apare mai ales în a doua copilărie, mai rar la sugar sau la adult. Apare mai frecvent între a 4-a și a 9-a zi de la debutul erupției rujeolice și poate prezenta un aspect convulsiv sau atoxic, mai rar mielitic. Mortalitatea variază între 10% și 15%, după unii autori ar fi chiar de 30%, iar sechelele sînt frecvente (aproximativ 30%).

Adeseori, encefalita postrujeolică este greu de diferențiat de complicațiile nervoase datorite trombozelor vasculare, otoantritelor avansate sau sindromului malign.

Encefalita rujeolică reprezintă, cel puțin în țara noastră cea mai severă encefalită a bolilor eruptive.

Encefalomielita alergică variceloasă apare rar. Se instalează între a 4-a și a 8-a zi după erupție; excepțional, poate fi preeruptivă sau poate apărea mai tîrziu în evoluția bolii. Simptomatologia nervoasă se grupează în două tablouri clinice mai frecvente: ataxie acută variceloasă și mielită variceloasă. S-au descris rar forme coreice și atetozice. Prognosticul este bun, iar sechelele rare.

Encefalita rubeolică apare extrem de rar și are prognostic mai bun.

Encefalita „secundară" mononucleozei infecțioase este rară după unii autori, mai frecventă după alții (235), poate să preceadă uneori

Scanned with OKEN Scanner

boala cauzală, după cum alteori poate evolua fără semnele caracteristice ale bolii de bază. Simptomatologia clinică mai frecvent întîlnită constă în: tulburări de conştienţă, obnubilare, confuzie, dezorientare temporospaţială, scăderea facultăţilor intelectuale, agitaţie, lipsă de cooperare, cefalee bifrontală, În unele cazuri, apar crize convulsive generalizate, mai rar localizate, afazie, deficit neuromotor tranzitoriu, tulburări de comportament, manifestări psihotice, isteriforme, maniacale, atingeri ale nervilor cranieni, nistagmus, modificări de L.C.R. Se remarcă extrema difuziune a procesului patologic. Evoluţia este, în general, favorabilă în aproape totalitatea îmbolnăvirilor, indiferent dacă se asociază sau nu corticoterapia (236).

Encefalomielitele alergice post vaccinare antivariolică sau antirabică apar mai frecvent între 2 şi 11 ani, iar după alţi autori între 5 şi 15 ani. Encefalita apare între a 7-a şi a 14-a zi după vaccinare, adică la 3—8 zile după debutul reacţiei eruptive. Encefalita care survine după revaccinare este mai precoce (spre a 5-a zi). Clinic, se pot observa tablourile descrise la encefalitele secundare anterioare, cu variate nuanţe.

Encefalite secundare în cursul unor boli microbiene:

Encefalita scarlatinoasă este excepţională, ca encefalită perivenoasă veritabilă. Apare între a 19-a şi a 33-a zi după erupţie. Aspectul clinic este polimorf, cu oarecare predominanţă a formelor ataxice şi mielitice, trebuie deosebit de accidentele nervoase ale scarlatinei (sindrom malign, meningită otogenă, edem cerebral prin glomerulonefrită, tromboze venoase sau arteriale).

Encefalita pertussis are un mecanism patogenic complex şi o evoluţie severă (convulsivantă).

Terapia şi profilaxia neuroinfecţiilor acute virale

Neuroinfecţiile acute virale fiind boli în bună măsură severe atît ca prognostic imediat, cît şi îndepărtat, atît *quo ad vitam*, cît şi *quo ad valetudinem*, a pus şi continuă să pună serioase probleme de terapie şi profilaxie.

Din păcate, în privinţa tratamentului etiologic al neuroinfecţiilor acute virale, actualitatea nu şi-a spus încă cuvîntul hotărîtor, atît timp cît nu există încă substanţe cu acţiune etiotropă virulicidă sau virustatică. Totuşi, trebuie recunoscut că s-au făcut şi continuă să se facă eforturi în multiple şi variate direcţii, pentru a se ajunge la găsirea unor substanţe cît mai apropiate acestui scop.

Substanţe antivirale

Pe lîngă o serie de substanţe antivirale active *in vitro*, dar care nu şi-au putut impune un loc în terapeutica umană, fie pentru că erau prea toxice, fie pentru că nu au dat rezultate satisfăcătoare *in vivo*, se cu-

Scanned with OKEN Scanner

nosc actualmente un număr de antibiotice, chimioterapice (237) și produse biologice care pășesc tot mai insistent pragul utilizării terapeutice, dar mai ales profilactice, într-o serie de infecții virale umane, deci și în neuroinfecții, inclusiv encefalitele acute virale.

Menționăm între acestea:

1. *Metisazona* sau N-metilizatin-β-tiosemicarbazona, a fost utilizat cu rezultate favorabile în profilaxia variolei, dar cu slabă eficiență terapeutică. Unele cercetări experimentale au precizat valoarea profilactică și terapeutică în infecțiile cu virusurile variolic și vaccinal (148).

2. *Idoxuridina (IDU)* este utilizată cu succes în terapeutica locală a herpesului corneean. Inhibă *in vitro* multiplicarea virusurilor ADN herpetic și vaccinal, comportîndu-se ca un antimetabolit. Nu are o acțiune bine dovedită în neuroinfecții, deși în ultimul timp se înmulțesc comunicările care menționează utilizarea lui, uneori cu rezultate mai optimiste. Astfel, Nolan (176) a tratat cu IDU 6 cazuri de encefalită herpetică, obținînd vindecarea fără sechele, în 4 cazuri, ceea ce reprezintă un succes, deoarece encefalita herpetică are o mortalitate de 50—60%, iar supraviețuitorii rămîn cu sechele grave neuropsihice (150, 164). S-a menționat eficacitatea idoxuridinei și în tratamentul encefalomielitei herpetice (28).

Rezultatele tratamentului cu IDU depind și de dozaj, de modalitățile și de momentul de aplicare, dozele mici și tardiv aplicate fiind mult mai puțin eficace. Efecte bune s-au obținut cu perfuzii intravenoase de IDU, 3 g în 1 000 ml de soluție 5% de glucoză, repetată de două ori pe zi, deci 6 g/24 de ore, la un adult. Tratamentul se continuă timp de 5 zile, atingîndu-se o doză totală de 400 mg/kilocorp, fără a se depăși însă 30 g la adult. La copii, dozele vor fi reduse proporțional, în raport cu vîrsta. Unii autori au asociat, la IDU, administrarea concomitentă de imunoglobuline și transfuzie de înlocuire (microexsanguinotransfuzie) cu sînge avînd un titru înalt de anticorpi antiherpetici. IDU nu este total lipsit de efecte adverse; poate antrena leucopenie, trombocitopenie, alopecie, efecte hepatotoxice, în general reversibile.

3. *6-azauridina* s-a dovedit, de asemenea, un inhibitor al sintezei virusului herpetic uman, intervenind probabil prin inhibarea producției de ARN-mesager.

4. *Amantadina* (adamantadin-hidroclorid) își exercită acțiunea virală împiedicînd pătrunderea virusului în celule și a dobîndit oarecare credit în profilaxia gripei; dar nu pare a avea un efect terapeutic cert.

5. *Rimantadina*, un derivat metil al amantadinei, sintetizat recent, este utilizat, cu speranțe sporite, în terapia gripei, fiind considerată a marca un pas înainte, în terapeutica virozelor în general. Din păcate, din rezultatele obținute pînă acum se remarcă și pentru această substanță, o eficiență mai mult profilactică, decît terapeutică.

6. *Alte chimioterapice antivirale: tebrofen* (3,5,3,5-tetrabrom-2, 4-tetrahidroxidifenil), cu oarecare rezultate față de virusurile gripal și herpetic; *oxolina* (1,2,3,4-tetraoxohidronaftalendihidrat), cu acțiune tot asupra virusurilor gripal și herpetic; *floxuridina*, inhibitor ADN cu

Scanned with OKEN Scanner

oarecare acțiune terapeutică în infecțiile cu virus citomegalic; *citozin-arabinozida*, care ar fi eficient în varicelă și în herpes zoster; *5-sulfonamina-isatinthiosemicarbazona* ar avea acțiune față de virusul vaccinal și tipul 7 de adenovirus (Alexandrescu M. și colab.).

7. *Isoprinozina*, principiul activ din mușchi, ar acționa prin blocarea informației genetice, care concură la replicarea virală. S-au comunicat rezultate favorabile în 16 cazuri de varicelă, 2 de hepatită virală și 1 de pneumonie virală. În Argentina, se utilizează „EL-NPT-10 381", care este un paraacetoamidobenzoat de inosină-dimetilaminoizopropanol.

8. *Antibiotice cu acțiune antivirală: actinomicina D* (inhibă replicarea virusurilor ADN, dar și a unor mixovirusuri ARN); *rifampicina* (inhibă resintetizarea virusurilor mari, care conțin ADN, ca virusurile variolic și vaccinal); *daunomicina* (acțiune pe virusurile mari cu ADN; utilizată și în tratamentul leucemiei acute); *statolonul* (antibiotic extras din Penicillium stoloniferum; este singurul care are acțiune inhibitorie față de mai multe virusuri ARN, între care și picornavirusurile și arbovirusurile, deci virusuri neuropatogene; se pare că acționează prin stimularea producerii de interferon).

9. *Interferonul*, exogen și endogen (161), proteină cu greutate moleculară medie, stimulată natural de anumite grupe de virusuri puțin virulente, specifică țesutului care o produce, reprezintă una dintre puținele substanțe care posedă o activitate antivirală largă, incluzînd și marea majoritate a virusurilor neuropatogene. Utilizarea interferonului în terapeutica umană ridică încă mari probleme. Producerea cantităților necesare de interferon exogen este încă dificilă și costisitoare, după cum dificile sînt captarea și conservarea lui în forme terapeutice. Perspective sporite în terapia și profilaxia antivirală sînt deschise de posibilitatea ca, pe lîngă folosirea interferonului exogen, să se descopere substanțe convenabile, care administrate bolnavului, să inducă formarea de interferon endogen, în cantități efectiv eficiente. Pînă acum s-au experimentat pe animal în special homopolimerul duplex al acizilor poliriboinozinic și poliribocitidilic (Poli I, Poli C). Din păcate, aceste substanțe declanșează reacții adverse toxice, ceea ce face deocamdată imposibilă aplicarea lor în clinica umană. Astfel încît nu se cunoaște încă la ora actuală un inductor de interferon convenabil utilizării terapeutice. De asemenea, eficacitatea interferonului rămîne prioritar profilactică și mai puțin terapeutică. Cercetările asupra interferonului continuă însă cu asiduitate crescîndă. Actualmente se cunosc — în sinteză — două clase de inductori de interferon endogen: endotoxina sau tipul descărcare-eliberare și tipul viral sau tipul inductor. Inductorii polianionici (161), mai ales acidul ribonucleic dublu spiralat, au mărit considerabil posibilitatea unei apropieri a farmacologiei moleculare moderne de situația de a putea utiliza interferonul în clinica umană.

10. *Lizozimul* din lacrimi, salivă și din alte țesuturi, ar da rezultate

Scanned with OKEN Scanner

în tratamentul unor boli virale (hepatită, herpes, stomatită aftoasă), stimulînd sistemul reticuloendotelial al organului afectat.

Toate substanţele enumerate deschid în mai mică sau mai mare măsură oarecari perspective pentru tratamentul etiologic al neuroinfecţiilor virale. Actualmente, tratamentul specific se rezumă la utilizarea imunoglobulinelor standard, dar mai ales a celor specifice şi a serului imun (preparat pe cai imunizaţi cu virusul neuropatogen sau encefalopatogen respectiv), cu aceleaşi rezultate îndoielnice. Poate că administrate procese, în faza viremică a bolii ar fi mai eficiente.

Tratamentul neuroinfecţiilor acute virale

Tratamentul neuroinfecţiilor virale este aproape exclusiv patogenic şi simptomatic; el trebuie individualizat în funcţie de forma clinică şi de stadiul de evoluţie, pe de o parte, de etiologie şi mai ales de patogenie, pe de altă parte. Respectarea acestor principii rămîne cu atît mai importantă, cu cît nu există încă o medicaţie etiotropă eficace.

În complexul terapiei patogenetice a neurovirozelor majore, encefalită şi paralitică, un rol deosebit îl are *medicaţia antiedematoasă, antiinflamatorie* şi *antiflogistică.* În acest scop se folosesc, în prima linie, soluţiile hipertonice, a căror utilizare urmăreşte crearea unei diferenţe de presiune osmotică între sînge şi ţesutul cerebral. Efectul osmotic nu este obţinut decît în cazul administrării rapide şi masive a unor soluţii cu concentraţii ridicate, care se metabolizează greu şi nu difuzează în ţesutul cerebral, menţinînd astfel o concentraţie ridicată şi durabilă în sînge. Efectul depletiv al soluţiilor hipertonice este limitat ca durată şi impune o administrare repetată la intervale dependente de tipul de metabolizare al substanţei.

Dintre acestea sînt indicate *soluţiile glucozate hipertonice* (33—40%), administrate în perfuzii intravenoase, relativ rapide, în cantităţi mari (100—200 ml) şi repetate. Durata de acţiune este scurtă şi administrarea lor necesită o funcţie renală bună, pentru a se evita o mărire importantă a masei sanguine. Administrarea în perfuzie prea lentă diminuă pînă la eliminare posibilitatea de acţiune osmotică. Perfuzarea unor soluţii glucozate atît de concentrate impune atenţie deosebită, mai ales la copii, în privinţa abordării şi menţinerii stricte a căii endovenoase, difuzarea paravenoasă a substanţei fiind necrozantă.

Sulfatul de magneziu, în concentraţie de 25%, realizează la cantităţi mult mai mici (10—20 ml) efecte mai rapide şi mai nete decît glucoza, însă de durată foarte scurtă (1—2 ore), ceea ce impune administrări repetate. Leziunile renale şi tulburările respiratorii constituie contraindicaţii.

Ureea, în soluţie de 30%, se poate utiliza tot pentru combaterea edemului cerebral, care însoţeşte neuroinfecţiile virale. Este o substanţă atoxică, nemetabolizabilă şi foarte slab difuzibilă. Se administrează în perfuzii intravenoase în cantităţi de 1—1,5 g de uree pe kilocorp şi

Scanned with OKEN Scanner

într-un timp de aproximativ 20 de minute. Efectul durează în medie 3—4 ore, ceea ce dictează și intervalul de repetare a administrării.

Manitolul, în soluție de 5—10%, are de asemenea proprietățile unei substanțe nemetabolizabile și atoxice. Se administrează în perfuzie intravenoasă în doze de 1—1,5 g/kilocorp și determină o diminuare a hipertensiunii intracraniene, mai puțin promptă și intensă decît ureea, însă de durată mai prelungită (5—8 ore), fără fenomene de rebound. Manitolul a devenit preferabil, în special la copii.

Manitol+uree (uree 30%, solvită în manitol 10%) are avantajul unei acțiuni rapide și prelungite, fără fenomene de rebound și cu efecte care se obțin la doze mai mici de uree (0,5—0,75 g/kilocorp).

Glicerolul, administrat per os sau prin sondă gastrică la bolnavii care nu cooperează, în doze de 0,5—2 g/kilocorp, constituie un agent hiperosmotic util cu acțiune rapidă (1/2 oră) și durată lungă (5—6 ore). Se poate utiliza în administrări repetate timp de mai multe zile, fără inconveniente.

Substituenții artificiali de plasmă sînt utili în unele cazuri.

Diureticele exercită, de asemenea, un efect asupra edemului cerebral tisular, însă mult mai redus decît substanțele hipertone.

Fenilbutazona dă rezultate antiinflamatorii bune în doze de 0,5—1 g/zi la adult și 6—10 mg/kilocorp, la copiii peste 3 ani.

Corticoterapia în encefalitele acute nu este admisă de toți cercetătorii. Heilmeyer (116) afirmă că decizia de a administra hormoni corticoizi în infecțiile virale este deosebit de dificilă, adeseori rămînînd ca „empirismul pur" să hotărască. Lipsa unei terapii eficiente antivirale, ca și riscul de perturbare a rezistenței antiinfecțioase a organismului, constituie principalele temeri în privința efectului pozitiv al acestei terapii în infecțiile virale în ansamblu și în neuroinfecțiile acute în special. Problema este cu atît mai serioasă, cu cît după părerea multor cercetători (122, 126, 132), virusurile reprezintă actualmente cei mai importanți agenți etiologici ai bolilor infecțioase ale omului.

Totuși, hormonii corticoizi au fost și continuă să fie administrați în neuroinfecțiile virale umane, cu rezultate variabile, bune după unii autori, îndoielnice după alții. Desigur, în aprecierea acestor rezultate trebuie să se țină seama de o serie de factori dintre care principali ar fi: forma primară sau secundară a neuroinfecției; momentul administrării în raport cu debutul bolii; doza utilizată.

Influența terapiei hormonale este mai evidentă în cazul encefalitelor demielinizante alergice postinfecțioase, scăzînd mortalitatea și favorizînd vindecarea fără sechele. În acest domeniu, consensul este aproape de a fi unanim.

Administrarea hormonilor corticosteroizi în perioada de viremie a unei neuroinfecții acute este periculoasă. Aceștia au însă indicații, după unii autori, imediat după exteriorizarea clinică a procesului neuropatologic: encefalitic, în cazul encefalitelor primitive virale, paralitic medular sau supraspinal, în cazul poliomielitei. Administrată în această perioadă în doze suficient de mari, corticoterapia reduce edemul infla-

Scanned with OKEN Scanner

mator și previne în acest mod distrugerea de neuroni. M. Voiculescu, Silvia Bruckner și colab. (231, 233) au obținut rezultate bune, prin aplicarea hormonilor corticoizi în terapia neurovirozelor. Se recomandă hemisuccinatul de hidrocortizon (3—4 mg/kilocorp/zi) sau prednison, pe cale orală (1 mg/kilocorp/zi) sau, mai bine, dexametazona (pînă la 4 mg/zi, în primele 3 zile, apoi doza se reduce treptat în următoarele 10—14 zile). Deși corticoizii ar fi contribuit la reducerea letalității prin encefalite și meningoencefalite, ei nu ar fi reușit să influențeze apariția și dezvoltarea ulterioară a hidrocefaliei sechelare (213, 214). Unii cercetători obțin rezultate mai bune cu ACTH, administrat în doză de 20—100 u.i./zi.

S-a utilizat, de asemenea, asocierea de corticosteroizi și ACTH, obținîndu-se rezultate bune în encefalite severe enterovirale, în faza lor acută (3—4 mg/kilocorp și respectiv 20—100 u.i./zi). S-a administrat hemisuccinat de hidrocortizon și intrarahidian (10 mg) la nivel lombar (241). În literatura actuală de specialitate se fac unele rezerve asupra oportunității asocierii terapeutice concomitente de hormoni corticosteroizi și ACTH. Asocierea de hormoni corticoizi și fenilbutazonă potențează efectul antiedematos și antiinflamator.

În concluzie, se poate afirma că hormonii corticoizi constituie o medicație adjuvantă, utilă și necesară în tratamentul encefalitelor acute severe.

Pentru *sedarea bolnavilor encefalitici* agitați se pot utiliza: clorpromazină, fenobarbital, luminal, cloralhidrat, diazepam etc., substanțe, care s-au dovedit utile, îmbunătățind evident traseul E.E.G. Poate fi recomandată, de asemenea, puncția lombară decompresivă.

Tonice capilare, care contribuie la redresarea permeabilității vasculare: rutosid, vitamina C, vitamina K.

Vitamine care exercită rol trofic asupra celulei nervoase: vitamina B_{12} (doze mari de 1 000 mcg), vitamina B_1 (doze mari și foarte mari), vitaminele B_2, B_6, E.

Antihistaminicele de sinteză au dat rezultate mediocre; ele pot fi totuși folositoare prin efectul lor sedativ, asociate la ganglioplegice și barbiturice. Ca medicații simptomatice se mai pot adăuga: antipiretice, analgetice etc.

Antibioticele se pot utiliza pentru prevenirea și tratamentul complicațiilor bacteriene secundare (pneumonii de aspirație, bronhopneumonii, infecții cutanate).

Oxigenoterapia după unii autori, ca și hibernarea, refrigerarea sau hipotermizarea după alții, sînt recomandate de unele rezultate.

Pe lîngă procedeele de terapie intensivă, pe care le reclamă cazurile severe de encefalite acute, de foarte mare importanță în asigurarea evoluției favorabile sînt și micile și permanentele îngrijiri care trebuie acordate acestor bolnavi; de la alimentarea corectă, igiena individuală și igiena mediului înconjurător pînă la supravegherea permanentă, atentă și avizată a bolnavului și executarea unor manevre adecvate și

Scanned with OKEN Scanner

acordate la timp ca: aspirația secrețiilor traheobronșice, schimbarea de poziție, drenajul postural etc.

În *terapia diferențiată a poliomielitei*, neuropatia paralitică majoră, *repausul* are o importanță primordială, nu numai pentru evoluția ulterioară *quo ad valetudinem et functionem*, dar și pentru evoluția imediată *quo ad vitam*. Repausul trebuie respectat ca indicație terapeutică majoră atît în perioada bolii minore, cît și pe durata stadiilor preparalitic și paralitic, ceea ce însumează în medie 15—25 de zile. De asemenea, în aceste perioade trebuie să se evite la maximum factorii agravanți: efortul fizic și intelectual, transportul la distanță al bolnavilor, în condiții inadecvate, injecțiile intramusculare, în primul rînd (ar putea reprezenta un apel de virus pe metamerul respectiv), puncția lombară etc.

Tratamentul medicamentos al fazei preparalitice, prin excelență simptomatic și în mică măsură patogenic, include: aminofenazona, antinevralgicele, fenilbutazona, vitamina C. În formele dureroase, se pot folosi cu oarecare succes: vitamina B_{12} în doze mari (1 000—5 000 mcg), infuziile de cafea, compresele umede calde pe regiunile dureroase, aplicate cu blîndețe pentru a nu obosi bolnavul. Se adaugă, de asemenea, un grad de supraveghere ortopedică pentru a realiza, chiar din această perioadă, prevenirea pozițiilor vicioase și a deformațiilor segmentare și de postură, osteoarticulare și neuromusculare. În această perioadă, nu se administrează vitamina B_1; de asemenea, se vor evita examinările repetate, stress-urile fizice și psihice. Deja din acest stadiu, unii autori aplică doze moderate de hormoni corticoizi cu rol antiinflamator. Oportunitatea acestora este însă pentru alții îndoielnică.

În perioada paralitică, repausul continuă. Sînt permise schimbări ușoare de poziție, urmărind realizarea unui minimum de conform pozițional și mobilizări pasive la 4—5 ore. Se recomandă sprijinirea membrelor afectate, pentru menținerea poziției corecte și evitarea atitudinilor vicioase, prin săculeți de cîrpă sau nisip, ca și prin utilizarea de paturi speciale. Bolnavul trebuie supravegheat în permanență, pentru surprinderea din timp a oricărei tendințe de extindere a paraliziilor și a oricărei inflexiuni a cursului bolii spre o formă „amenințătoare de viață". Temperatura, pulsul, tensiunea arterială, respirația, tulburările neurovegetative, hiperemia alternînd cu paloarea, cianoza, transpirațiile, lăcrimarea, stingerea vocii, ineficiența tusei, tulburările de deglutiție și altele constituie criterii principale de urmărire a evoluției și de orientare către terapia intensivă. Ca medicație, se pot adăuga vasodilatatoare; uneori, sînt necesare tranchilizantele, somniferele. Atenție la efectele adverse și paradoxale ale unora din ele, ca clorpromazina și antihistaminicele.

În perioada de regresie, atenția principală se îndreaptă spre recuperarea musculară. Metodele complexe fiziokineziterapice dețin primul loc. Împachetările umede calde (metoda Kenny), 3—4 ședințe pe zi, dimineața și după amiaza, aplicate cu perseverență și răbdare timp de luni de zile, cît persistă spasmele și durerile musculare și cît timp se

Scanned with OKEN Scanner

mai poate spera obținerea unei recuperări. Se asociază variate practici kineziterapice în pat și sub apă, ionizări, aplicări de căldură uscată — raze ultrascurte, raze infraroșii, diatermie — angrenîndu-se astfel un arsenal terapeutic complex, care ar putea influența pozitiv evoluția spre o retrocedare și o recuperare cît mai avantajoase într-o poliomielită paralitică.

Vitaminele din grupul B (B_1, B_2, B_6, B_{12}), anabolizantele de sinteză (Steranabol, Madiol etc.), pentru combaterea tulburărilor trofice și osteoporozei de decubit prelungit, sînt adjuvante necesare.

Formele „amenințătoare de viață" reclamă tratament complex în secții de terapie intensivă special amenajate.

Protejarea respirației în caz de deficit de mecanică ventilatorie, consecutiv paraliziei musculaturii respiratorii — în primul rînd diafragmul și intercostalii — se realizează pe căi multiple: introducerea bolnavului în „plămînul de oțel" sau în tancul respirator, aplicarea toracoabdominală superioară de aparate cu chiurasă (tip Kifa) sau utilizarea patului basculant. Acest gen de protezare este indicat numai în formele uscate de insuficiență respiratorie poliomielitică.

În insuficiența respiratorie umedă, în prezența tulburărilor de deglutiție, a ineficienței tusei și expectorației, cu acumulare de secreții în arborele traheobronșic, adesori drenajul postural și aspirația secrețiilor devenind insuficiente, se recurge la traheostomie, urmată de aplicarea protezelor respiratorii cu presiune pozitivă intermitentă de tipul Engström, Lundia etc.

În formele cu insuficiență respiratorie, în special în cele umede, protejarea față de suprainfecțiile bacteriene, prin utilizarea de antibiotice cu acțiune pe flora microbiană din tractusul respirator devine una din indicațiile majore. Dezobișnuirea de proteza respiratorie, în special de cea de tipul tanc respirator, reeducarea și chiar „reînvățarea" respirației „uitate" prelungește cu lungi perioade de timp supravegherea acestor bolnavi, dintre care nu puțini rămîn cu un grad de insuficiență respiratorie cronică.

Din fericire, eficiența spectaculară a profilaxiei specifice a redus la minimum prezența poliomielitei, inclusiv a formei grave „amenințătoare de viață".

Profilaxia neuroinfecțiilor acute virale

Profilaxia neuroinfecțiilor virale acute este variabilă în raport cu diversitatea etiologică a acestora. Dacă pentru neuroviroza paralitică majoră — poliomielita — ca și pentru afectările meningiană și encefalitică de aceeași etiologie, se dispune actualmente de o protecție eficientă, profilaxia celor mai multe grupe etiologice de encefalite primitive virale este încă departe de a fi satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

În *profilaxia encefalitelor arbovirale*, metodele vizînd recunoaşterea surselor de infecţie şi combaterea lor reprezintă încă operaţii dificile. Mai realizabile în practică par două ordine de măsuri:

a) Măsurile relative la vector şi la raportul lui cu organismul uman implică combaterea artropodelor purtătoare, controlul vectorilor (căpuşe şi ţînţari), prin utilizarea de insecticide, protejarea de înţepătură sau muşcătură a persoanelor expuse prin ungerea pielii cu substanţe respingătoare de insecte (dimetilftalat sau dibutilftalat).

b) Măsurile relative la protecţia populaţiei respective şi cu risc crescut de expunere la infecţie sînt imunizarea activă, în primul rînd, şi imunizarea pasivă, în subsidiar. Astfel, faţă de majoritatea celor mai cunoscute encefalite primitive cu arbovirusuri (encefalite ecvine, encefalita vernoestivală rusă, encefalita Europei Centrale, encefalita japoneză B) se folosesc, cu bune rezultate protectoare, vaccinuri cu virusurile respective inactivate (vaccinuri formolate). În general, vaccinurile formolate se administrează în trei inoculări la intervale de 7 sau mai multe zile, urmate de rapel după un an. Pentru imunizarea activă faţă de multe din aceste encefalite s-au preparat şi vaccinuri cu virusurile respective vii, atenuate prin diferite procedee.

O direcţie particulară în complexul metodelor de imunizare activă, cu perspective încurajatoare, au deschis cercetările lui O. Reilly şi colab., care au demonstrat că virusul Langat viu (arbovirus din grupul B), atenuat în mod natural, puţin patogen pentru om, denumit astfel după numele localităţii Ulu Langat, situată lîngă Kuala Lumpur (Malaya), unde a fost izolat, poate fi folosit ca atare, ca vaccin „natural" în prevenirea encefalitei de căpuşe.

Pentru a proteja faţă de encefalita bifazică, cu virus de căpuşe, transmis prin lapte, s-a propus vaccinarea caprelor. Pentru a preveni infecţia şi îmbolnăvirea de looping-ill la oi, la capre şi la personalul de laborator s-au folosit, de asemenea, diverse vaccinuri, între care şi cel cu virus Langat viu.

Pentru protecţia imediată, pasivă, temporară, se pot utiliza actualmente imunoglobulinele hiperimune specifice.

În concluzie, la acest capitol al profilaxiei encefalitelor primitive virale se poate afirma, ca şi pentru terapie, că mai este încă mult de făcut, pentru extinderea la proporţiile necesare a imunizării active a populaţiei.

Faţă de *encefalomielita rabică*, protecţia se realizează prin vaccinare şi seroprofilaxie sau administrare de imunoglobuline specifice antirabice.

Profilaxia unor encefalite secundare bolilor eruptive este aceea a bolii de bază, a prevenirii complicaţiilor encefalitice, prin tratament etiotrop şi patogenic adecvat, precoce aplicat, după instalarea bacteriozei respective.

Profilaxia specifică a poliomielitei reprezintă unul din cele mai edificatoare exemple, de modificare a istoriei naturale a unei boli, prin intervenţia unei proceduri vaccinale. Sub forma de vaccin cu virus

Scanned with OKEN Scanner

inactivat (Salk) la început, dar mai ales prin utilizarea ulterioară, pe scară de masă, a vaccinului cu virus viu atenuat (Sabin), s-a ajuns la reducerea morbidității prin poliomielită, de la proporții epidemice la îmbolnăviri cu totul sporadice.

Vaccinul antipoliomielitic cu virus viu atenuat (Sabin) se administrează după diferite scheme:

1) primovaccinare la copiii în vîrstă de 3—15 luni în ianuarie cu tipul 1, urmată de administrarea de trivaccin (tipurile 1+2+3) în luna februarie și aprilie, cu revaccinare după 1 an și încă 1 an și revaccinarea a III-a la 6—7 ani;

2) primovaccinare inițială cu tipul 2 de virus poliomielitic atenuat, care conferă un grad de imunitate eterotipică pentru celelalte două tipuri (1 și 3), cu administrare după 3 săptămîni a tipului 1 și apoi a tipului 3. După alte scheme primovaccinarea inițială se face cu toate cele 3 tipuri: 1+2+3.

Vaccinul cu virus viu atenuat conferă un grad de protecție de 90—100 % pentru populația vaccinată și prin multiplicarea intestinală competitivă ar face să dispară din circulație tulpinile „sălbatice" cu potențial neuropatogen și paralitogen.

Durata imunității consecutive vaccinării antipoliomielitice este de 3—4 ani; după acest interval titrurile anticorpilor neutralizanți, față de toate cele trei tipuri și mai ales față de tipul 3, scad evident.

Ca un fapt recent, apare constatarea unor cercetători privind obținerea unor rezultate superioare prin folosirea ca rapel, la vîrsta școlară, a trivaccinului cu virus inactivat, administrat pe cale parenterală, față de cel cu virus viu atenuat, oferit pe cale orală.

Profilaxia pasivă cu imunoglobuline a rămas de domeniul trecutului. Ea poate fi eficace dacă este aplicată în primele 2—3 zile de la contactul infectant, în doză de 0,3—0,4 ml/kilocorp.

Imunizarea activă reprezintă actualmente cea mai eficientă perspectivă de combatere a neuroinfecțiilor virale umane.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţii virale lente ale sistemului nervos central

Consideraţii generale

Un domeniu actual, de mare importanţă, cu largi implicaţii în patologia umană în ansamblu şi în neuropatologie în special, îl constituie infecţiile virale lente, latente şi temperate, în general, şi ale sistemului nervos central, în particular.

Definiţie, delimitare, denumire. Conceptul de infecţie lentă a fost definit pentru prima oară de Björn Sigurdsson, în 1954, ca un „proces patologic progresiv, provocat de un agent care rămîne mut, din punct de vedere clinic, pentru o lungă perioadă de incubaţie, de luni şi ani şi apoi produce boala, care evoluează cu deteriorare clinică cronică cumulativă" (citat de 95).

Utilitatea acestei definiţii este multiplă, după Gajdusek (111). În primul rînd atrage atenţia asupra existenţei unei situaţii particulare, de persistenţă îndelungată a unor virusuri în organism, în opoziţie cu infecţiile virale acute *„self limitate"*, în care virusul dispare din organism, după ce „s-a realizat răspunsul imun complet" (111). În altă ordine de idei şi fapte clinicoparaclinice, această definiţie consemnează distincţia necesară între „starea de latenţă, mascare sau purtător silenţios şi efectul lent, progresiv, distructiv, al infecţiei virale, care nu se termină prompt prin mecanismul imun" (95).

Asupra acestei distincţii este necesar să stăruim. Importanţa ei rezidă în concentrarea particularităţilor caracterizante ale veritabilelor infecţii (şi boli) lente virale şi în detaşarea lor din ansamblul infecţiilor virale latente, ca una din variatele forme ale acestora.

Grupul larg al infecţiilor virale latente se poate sistematiza, după Cajal şi colab. (49) în două subgrupuri distincte: a) infecţii latente la nivelul organismului; b) infecţii latente în culturile de celule.

Infecţiile latente ale organismului pot avea trei forme: 1) infecţii latente sechele ale unor infecţii acute, cu persistenţa virusului în organism în stare de simbioză şi cu posibilitatea de activare la intervale variabile, prin intervenţia unor factori sau condiţii adiţional-adjuvante; 2) infecţii latente, cu toleranţă imunologică, cu viremie persistentă şi care se pot însoţi uneori de boală clinic manifestă; 3) infecţii latente, cu evoluţie progresiv-lentă, cu prezenţa îndelungată a virusului în

Scanned with OKEN Scanner

țesuturi, în stare mută, luni sau ani, incapabil să declanșeze boala manifestă „pînă în momentul în care organismul își pierde toleranța imunologică față de propriile antigene" (49), comportîndu-se astfel ca boli autoimune tîrzii. Această a treia formă, chiar dacă mecanismul patogenic mai include și alți factori, în afara celui imunologic principal, reprezintă adevărata infecție virală lentă, în sensul definiției lui Sigurdsson. Caracterul primordial și prin excelență diferențiator al acestei forme rezidă în faptul că boala o dată declanșată, evoluează progresiv, ireversibil, spre deteriorare continuă și moarte.

Infecțiile latente la nivelul culturilor de celule corespund unor variate tipuri de asociație virus-celulă sau unor diferite complexe virus-celulă (Dulbecco).

Denumirile acordate acestui grup de afecțiuni traduc problematica legată de definirea, diversitatea și delimitarea lor, ele oscilînd de la unele foarte largi, la altele focalizate asupra formei „veritabile" — cum am putea-o numi — a infecției virale lente a organismelor animal și uman și, prin excelență, a sistemului nervos central al acestora.

Una din cele mai largi denumiri, care îmbrățișează domeniul infecțiilor latente în ansamblu este aceea de: *infecții virale lente, latente, temperate, mascate* sau *persistente,* înscrisă în protocolul pentru colectarea, manipularea și prezervarea probelor patologice, întocmit și difuzat de laboratorul de specialitate din Institutul național de boli neurologice din Bethesda, în 1970. Acest titlu (*slow, latent, temperate, masked of persistent virus infections)* s-ar mai putea enunța și în alt mod: infecții cu virus lent, latent, temperat, mascat sau persistent, dar după cum vom vedea mai jos, cercetătorii nu sînt în totalitate de acord cu noțiunea de virus lent.

O denumire similară, dar ceva mai restrînsă este cea acordată cu ocazia primului simpozion în acest domeniu: *infecții virale lente, latente* și *temperate.* Aceasta se apropie ceva mai mult de forma esențială a acestui gen de infecție-boală și s-a impus la simpozionul din 1964, din S.U.A. Contribuția esențială în elaborarea acestei titulari au avut-o Gajdusek, Gibbs și alții.

Gajdusek (98) le denumește, uneori, încă mai restrîns „infecții virale lente" *(slow virus infections)* și se referă în mod obișnuit la boli subacute și cronice, boli cu evoluție lentă, dar ireversibil progresivă și boli recurente, în care „virusul este persistent și leziunea tisulară este cumulativă". Se resubliniază deci progresiunea procesului distructiv histopatologic, o dată ce a fost declanșat.

Același caracter de progresivitate este subliniat și în denumirea de „boli virale progresive lente" *(slowly progresive viral disease),* menționată de N. Cajal și colab.

Prof. M. Voiculescu vorbește de asemenea despre boli virale lente, în tratatul său de boli infecțioase (229).

După cum se vede, toate aceste denumiri în original sau în traducere, ocolesc titulatura de boli sau infecții cu virus lent sau cu virusuri lente, care ar fi putut fi de asemenea utilizată și probabil au fost cer-

Scanned with OKEN Scanner

cetători care au folosit-o, de vreme ce Gajdusek (98) consideră necesar să o combată. Direcţia principală a obiecţiei lui Gajdusek o constituie noţiunea de „virus lent". Aceasta deoarece virusurile care pot persista timp îndelungat în organismele parazitate şi care pot rămîne multă vreme mute, nu sînt deloc lente *in vitro* sau în gazdele susceptibile adecvate. Se citează spre exemplificare virusurile herpetic şi rubeolic, care nu au nici pe departe o comportare lentă în infecţia primară a unor gazde susceptibile, la care produc clasic infecţii acute, cu replicare rapidă, care în unele sisteme celulare poate fi citocidală. Dimpotrivă, multe virusuri, între care virusurile: gripal, urlian, rujeolic, rabic, care provoacă în mod obişnuit boli acute „pot fi induse să determine infecţii persistente simbiotice în unele sisteme celulare *in vitro*" (98).

Infecţie lentă sau *boală lentă* sau *infecţie-boală lentă* formează o altă serie de termeni care transpar din parcurgerea terminologiei titularizante a acestui grup de afecţiuni. Utilizarea la alegere cînd a termenului de infecţie lentă, cînd a celui de boală lentă, cu semnificaţii echivalente, dacă nu identice, generează întrebarea dacă nu cumva sinonimia infecţie-boală este mai valabilă aici, decît în alte capitole ale nozologiei medicale, mai ales că existenţa infecţiei inaparente prelungite nu este sau este foarte rar consemnată pentru „veritabilele" virusuri cu comportament lent.

Cum extrema majoritate a infecţiilor virale lente se manifestă prin afectarea majoră a sistemului nervos, ele se mai denumesc uneori *boli virale lente ale sistemului nervos central* (114) sau *infecţii cronice neuropatice*; acestea din urmă sînt determinate de *chronic infections neuropathic agents* sau prescurtat CHINA.

Etiopatogenia infecţiilor virale lente

Etiologie

Problematica acestor infecţii virale se reflectă şi la nivelul etiologiei. Dacă se poate întocmi o listă foarte lungă a virusurilor umane şi animale (mamifere şi păsări), care „demonstrează o comportare lentă, latentă sau temperată", seria virusurilor din grupa virusurilor lente *(slow-virus group)* este însă foarte mică.

Cu aceste precizări, selecţionăm principalele virusuri cu comportare lentă din tabelul prezentat de Gajdusek la Simpozionul de la Bethesda din 1964:

a) *Virusuri cu comportare lentă, latentă sau temperată ale omului:* virusul rabic, virusul hepatitei serice, virusul hepatitei infecţioase, virusul herpes simplex, virusul varicelozosterian, virusul citomegalic, virusul bolii ghearelor de pisică, virusurile din grupul trachoma, poxvirusurile (moluscum contagiosum), virusul rujeolic (la nou-născut),

Scanned with OKEN Scanner

adenovirusurile (tipurile 1, 2, 5 la adulți și nou-născut), arbovirusurile (encefalita rusă de primăvară-vară), papovavirusurile (neg. veruca).

b) *Virusuri cu comportare lentă, latentă sau temperată ale animalelor:* virusul rabic, virusurile herpetice (simian, tamarinus etc.), virusul encefalomielitei bovine, virusul meningopneumonitei, virusurile pneumonitelor diferitelor animale, poxvirusurile (ectromielia, myxoma, fibroma, rabbitpox, monkeypox, vaccina), mixovirusuri (boala Newcastle etc.), virusuri tumorale, grupul polyoma, virusurile papova (SV_{20}, SV_{40}), papilloma, virusurile tumorilor aviare, multe alte virusuri ale șoarecelui: limfocitic, choriomeningitic, encefalomiocarditic, mengo, hepatitic, MHV, JHM, Vilyuisk etc., arbovirusurile (encefalitele ecvine de Vest și Est ale reptilelor, encefalita japoneză B la păsări, Rio Bravo, Powason) etc.

c) *Grupul virusurilor lente (slow-virus group) ale animalelor:* virusurile visna, maedi, scrapie (rida), al adenomatozei infecțioase a oilor, al bolii aleuțiene a vizonului *(aleutian mink disease),* al encefalomielitei vizonului *(mink encephalomyelitis).*

După cum se remarcă se cunosc mult mai puțin „veritabile" virusuri lente, față de lunga serie a virusurilor care pot demonstra o comportare latentă în general. De altfel, în tabelul la care ne referim sînt notificate și corespondentele patoclinice ale tuturor virusurilor incluse, grupate în patru categorii: 1) infecție inaparentă prelungită sau stare de purtător (fără manifestări clinice evidente, pregnante); 2) boală progresivă cu propagare lentă (simptomatologie clinică progresivă); 3) perioadă de incubație lungă (peste 2 luni); 4) infecții acute recurente (după trecerea perioadei răspunsului imun primar). Pentru grupul virusurilor lente sînt consemnate corespondențe clinice numai la a doua și a treia categorie — boală progresivă și perioadă de incubație lungă — și niciodată în categoriile: infecție inaparentă și boală recurentă. Acest fapt demonstrează situația particulară de adevărate virusuri ale infecțiilor lente pentru acest grup.

Nu se poate să nu surprindă însă lipsa virusului bolii kuru din grup și din tabel.

d) *Agenții neuropatici ai infecțiilor lente, subacute și cronice.* Situația încă neclară pînă acum cîțiva ani a agentului bolii kuru, ca și a celui a bolii scrapie (virion adevărat, virus aparent, modificat, imperfect, particulă virală, artrovirus, infravirus, viroloid, „umbră a unui virus") ar explica pe plan particular, faptul că agentul bolii kuru nu a fost inclus în tabelul la care ne referim. De altfel, în 1964, Gibbs și Gajdusek vorbesc de un „agent transmisibil" al bolii kuru și nu de virus. Mai importante sînt însă consecințele pe alte planuri. Ne-am referi în primul rînd în directă legătură cu problema care ne preocupă — la apariția conceptului mai larg de „agent neuropatic" inclavat deja în denominativul CHINA *(chronic infections neuropathic agents).* Termenul de „agent" — chiar dacă mai vag — ar putea apărea mai propriu, față de cel de „virus" — socotindu-se că el cuprinde și acele „formații" sau „structuri" infecțioase subvirale, care nu posedă integral atributele

Scanned with OKEN Scanner

esențiale ale „virionului" complet. Totuși actualmente se preferă să se vorbească de „virusuri" ale infecțiilor lente, iar Gajdusek într-o lucrare recentă (98) afirmă despre agenții bolilor kuru, scrapie și Creutzfeld-Jakob: „agenți foarte asemănători — cu siguranță, din nou, încă o dată virusuri".

Ridicîndu-ne pe un plan de mai mare generalitate, studierea naturii acestor agenți readuce în actualitate aprinsa și controversata discuție asupra caracterelor general-definitorii ale virusului, problema încadrării taxonomice și a locului lor în sistematica generală bio-naturală, la limita între viu și neviu, între activ și inert. Prin situarea lui la granița între viu și neviu, virusul antrenează discuții care frizează deja domeniul filozofiei.

Problematica din jurul acestei a patra categorii de agenți patogeni ai unor infecții lente animale și umane, deși foarte mult avansată, nu se poate considera încă încheiată. Atîta timp cît există numai o problemă ca aceea a antigenului australian sau a agenților etiologici ai grupului de afecțiuni afiliate *(Australia affinity group)*, care include un grup de boli cronice (sindrom Down, leucemie limfocitară, boală Hodgkin, lepră lepromatoasă, boală renală cronică, tratată prin repetate hemodialize) discuțiile și investigațiile au încă căile de desfășurare deschise.

Iar grupa acestor așa-numiți „agenți" continuă să existe, asaltată de progresul istoric al cercetărilor în acest domeniu pasionant și cu largi implicații în patologia generală.

Evoluția procesului istoric de cunoaștere și de aprofundare a studiilor privind structura acestor așa-numiți agenți a condus deja la clarificarea situației unora din ei și la trecerea în grupa virusurilor. Astfel, într-o discuție la masa rotundă (140) cu tema: „Virusuri și boală autoimună" se conclude clar că agenții celor „patru encefalopatii spongiforme — kuru și boala Creutzfeldt-Jacob la om și scrapie și encefalopatia vizonului la animale — sînt neconvențional, neartificial virusuri, în proprietățile lor fizice și biologice". Apoi se fac referiri asupra acestor proprietăți, ca și asupra celor care i-au ținut o vreme despărțiți de grupa virusurilor propriu-zise, pe acești inițial „agenți transmisibili".

Socotim interesant să retranscriem aceste proprietăți și particularități așa cum au fost resintetizate de Gajdusek: „incapacitate de a declanșa un răspuns inflamator în creier, excesiv de lungă perioadă de incubație, aparenta incapacitate de a stîrni un răspuns în anticorpi atît la animalele infectate, cît și la cele imunizate, neobișnuita stabilitate la căldură și rezistența la formalină și enzime proteolitice și la inactivare prin ultraviolete; absența unui virion recognoscibil în studiile de microscopie electronică, cu acumulare de membrane în vacuole, ca singură leziune vizibilă; totul sugerează că păturile de înveliș care conțin glicoproteine și gangliozide pot constitui materialele care se transmit experimental, și că aceste membrane de slabă antigenitate

ascund şi protejează cît de puţinul acid nucleic asociat, dacă acesta este prezent" (140).

Acelaşi Gajdusek recunoaşte în lucrarea sa mai recentă (98) că numărul virusurilor cu comportament lent, latent, temperat mascat sau persistent este cu mult mai mare azi, decît cel cunoscut la simpozionul din 1964.

Patogenie

Mecanismul patogenic al infecţiilor virale lente, latente sau temperate, în ansamblu, şi a celor ale sistemului nervos central, în particular, este deosebit de complex şi relativ variat, reflectînd diversitatea formelor acestui gen de infecţii şi problematica definirii şi delimitării lor. Este complex prin multitudinea elementelor sau factorilor care pot concura în întreţinerea, declanşarea şi cursul evolutiv al diferitelor categorii şi entităţi nozologice de infecţii — boli lente, latente sau temperate. Mecanismul patogenic este relativ variat, pe de o parte, prin asamblarea şi greutatea specifică diferenţiate cu care participă diversele elemente în complexul patogenic al fiecărei infecţii lente, pe de altă parte, în raport cu categoriile principale de „veritabile" infecţii lente şi infecţii latente, temperate, persistente sau mascate. Dacă complexul imunologic se poate considera factor comun pentru mecanismul patogenic al infecţiilor virale lente, ponderea intervenţiei lui, chiar în cadrul „veritabilelor" boli lente, este inegală; mult mai puţin dovedită şi în consecinţă probabil şi mai puţin esenţială pentru bolile scrapie, encefalopatia de vizon, kuru şi Creutzfeldt-Jacob de pildă, decît pentru panencefalita sclerozantă subacută. De asemenea, chiar dacă se acceptă aspectul imunologic ca „esenţial" nu se pot neglija, decît cu riscul „mutilării" cadrului patoclinic, intervenţia a două categorii de factori la fel de „esenţiali"; prezenţa în organismul animal sau uman a virusului lent, latent, persistent, temperat, cunoscut ca *primum movens* al mecanismului patogenic şi condiţionarea declanşării mecanismului patogenic prin intrarea în acţiune a unei serii de factori favorizanţi adiţional-adjuvanţi, care ţin de o parte de virus, complexul virus-celulă, complexul antigen-anticorp, substratul tisular parazitat, pe de alta, de macroorganismul, de multe ori fenotipic şi genotipic preparat. Virionul poate fi, de asemenea, fenotipic sau genotipic modificat. Complexul imunologic poate rămîne în majoritatea împrejurărilor preponderent, esenţial clinic, dar niciodată singular.

Elementele complexe patogenice ar putea fi sistematizate în următoarele categorii:

1. *Factori care condiţionează şi determină persistenţa virusului în organism:*

a) Factori care ţin primordial de agentul viral, reprezentînd caractere, în bună parte „modificate" ale „virionului", pînă la un punct „mutante" ale acestuia;

Scanned with OKEN Scanner

— virus parţial, imperfect, incomplet, defectiv, insuficient asamblat;

— fragment de virus sau „artrovirus", particulă virală, mult mai mică decît un virus sau „infravirus" (Şt. Nicolau);

— virolid, „umbră a unui virus";

— virus genetic modificat, care în esenţă conţine numai o parte din genomul viral;

— virus integrat, lizogenic, represat, inhibat;

— virus necitocidal, cel puţin în faza iniţială a infecţiei lente, latente, temperate; se poate considera că unele dintre aceste modificări reprezintă, în anumite limite, adevărate mutaţii.

b) Caracterul complexului virus-celulă, care în esenţă, permite în cele din urmă, cel puţin pentru o perioadă de timp, o simbioză mai mult sau mai puţin perfectă între agentul infecţios şi substratul tisular, replicarea virală şi sinteza celulară realizîndu-se cu o ritmicitate echivalentă şi neconducînd la distrugerea celulei.

Asemenea complexe virus-celulă pot fi:

— complexe dependente (Dulbecco), cu integrarea genomului viral în genomul celular;

— complexe independente, necitocidale, în care replicarea şi maturizarea ribovirusurilor se efectuează la nivelul membranei celulare, cu respectarea integrităţii celulei.

Un caracter particular îl au complexele sau agregatele virus-anticorp; în cadrul acestora virusul ar fi protejat de către anticorpul specific, înlesnindu-i-se astfel persistenţa în organism.

2. *Factori care ţin de macroorganismul infectat animal sau uman:*

a) factori care ţin de particularităţile unor structuri morfofuncţionale celulare şi tisulare:

— restrictivitatea unor asemenea structuri-gazdă pentru unele virusuri, nepermiţîndu-le decît un ciclu de replicare abortivă;

— permisivitatea sau nepermisivitatea anumitor structuri celulare, competenţa sau incompetenţa acestora faţă de infecţia cu unele virusuri, în special ecogene. Astfel, permisivitatea unor structuri celulare sau tisulare în producerea de particule defective reprezintă un element important de condiţionare a variaţiilor de virulenţă ale „virusurilor".

Caracteristicile complexelor virus-celulă, ca şi particularităţile structurilor morfofiziologice tisulare concură la selectarea tulpinilor virale, care pot rămîne sub formă lentă, latentă, temperată, persistentă sau mascată în organismul animal sau uman.

b) Factori care ţin de macroorganismul integral:

— pregătirea acestuia prin infecţie sau infecţii anterioare, ca de ex., în cazul panencefalitei sclerozante subacute;

— pregătirea genetică fenotipică şi genotipică a macroorganismului şi a anumitor populaţii;

— influenţa anumitor condiţii de mediu, micro- sau macroclimat asupra indivizilor unor specii şi populaţii din anumite teritorii.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Factorii imunologici şi cei afiliaţi acestora, care colaborează la influenţarea spre latenţă a cursului evolutiv al unor infecţii-boli virale:*

a) Fenomenul de toleranţă imunologică, faţă de infecţiile cu virusuri transmise congenital sau în primele zile de viaţă. Prevenirea răspunsului imun cu lipsa anticorpilor specifici permite prezenţa îndelungată, uneori pe toată viaţa, a agentului patogen în organism, evidenţiată prin viremie şi virurie persistente. Acest fenomen condiţionează în primul rînd unele forme latente ale infecţiilor virale congenitale.

b) Mecanisme de protecţie prin care gazda contaminată reuşeşte să suprime expresia imediată zgomotoasă, brutală a infecţiozităţii şi să o transforme într-o infecţie latentă, persistentă;

— nesusceptibilitatea genetică a unor celule sau a unor structuri tisulare faţă de virusul respectiv;

— protejarea unor structuri celulare prin factori antivirali (anticorpi, interferon);

— fenomenul de interferenţă poate colabora la inducerea unei infecţii persistente, cînd aceeaşi celulă este asaltată de două sau mai multe virusuri din aceeaşi grupă taxonomică sau din grupe diferite;

— interferonul reprezentînd primul răspuns protector al celulelor şi ţesuturilor faţă de o agresiune virală şi precedînd intrarea în acţiune a altor mecanisme, dintre care se remarcă ca principal producerea de anticorpi; oficiul de protejare a celulei faţă de o infecţie consecutivă, cu un alt virus protejează celula faţă de o a doua agresiune virală şi prin ea şi virusul iniţial, creîndu-i condiţii pentru a deveni persistent.

4. *Factorii care participă la exprimarea clinică, la conversia infecţiei în boală şi la evoluţia bolii virale lente, latente sau temperate se exprimă în două modalităţi clinice principale:*

— activarea la intervale variate de timp a unei autentice infecţii latente (de ex., infecţia herpetică);

— evoluţia progresiv-agravantă în cazul unei veritabile boli lente (de ex., boala kuru, panencefalita sclerozantă subacută şi altele).

Elementele declanşante şi evolutive sînt multiple, acţionează în complexe variabile, cu preponderenţă diversificată a unei categorii sau alta. Mecanismele sînt în bună măsură bine cunoscute actualmente; sînt însă şi unele care sînt numai presupuse şi în intimitatea multora din ele persistă încă puncte obscure mai ales în domeniul infecţiilor virale lente veritabile şi ale celor oncogene.

A. Din complexul de factori care participă la expresia clinico-evolutivă a acestui gen de infecţie-boală, cel mai important şi mai mult recunoscut este *factorul imunologic:*

a) În declanşarea bolii, ruperea toleranţei imunologice reprezintă elementul determinant de prim ordin, momentul iniţial atît în reactivarea unei boli latente reiterante, cît şi în intrarea în evoluţie a unei boli lente.

b) Întreţinerea evoluţiei progresive lente a unei infecţii-boală virale se realizează şi prin progresiunea mecanismului imunologic, prin

Scanned with OKEN Scanner

adîncirea și lărgirea lui: organismul își pierde toleranța față de propriile antigene. Se produce astfel genul de boală autoimună tîrzie, astfel denumită pentru că se declanșează după luni și ani de zile de la momentul infectant. Răspunsul imunocelular de tipul hipersensibilității întîrziate constituie mecanismul patogen care declanșează și întreține boala și în cazul infecțiilor latente congenitale. Gajdusek afirmă că mecanismul autoimun este indiscutabil implicat în patogenia infecțiilor virale lente ale omului. Acesta poate fi preponderent, esențial pentru evoluția unor entități patoclinice, dar nu este pentru toate la fel de bine dovedită primordialitatea sau exclusivitatea lui.

B. Un al doilea complex factorial de mare importanță în patogenia și evoluția infecțiilor virale lente și latente gravitează în jurul agentului patogen, a caracteristicilor lui particulare și a interrelațiilor și asocierilor cu alți agenți etiologoci, virali în primul rînd.

a) Un rol deosebit îl pot avea particulele virale incomplete și defective, tot mai frecvent semnalate în infecțiile experimentale. Apariția acestora este determinată de sinteza unui fragment de acid nucleic, capabil să se combine cu proteinele structurale; ele reprezintă numai o parte din genomul viral; se pot reproduce totuși, chiar în calitatea aceasta de particule infravirale în prezența virionului complet; în același timp pot să interfereze specific și să limiteze replicarea virusului care le-a indus și care le condiționează și ajută și propria lor replicare.

b) Intervenția și rolul virusului helper, latent sau ocult pe celula-gazdă, care contribuie alături de mutație și selecție, atît la adaptarea și persistența agentului etiologic propriu-zis, cît și la declanșarea mecanismului patogenic al unei infecții virale lente. Prezența virusului helper este indispensabilă pentru ca un virus să se poată multiplica pe o celulă gazdă nepermisivă. Din replicarea acestuia, rezultă o populație hibridă sau mixtă, care poate reprezenta o nouă treaptă în declanșarea și dezvoltarea unei infecții virale lente sau latente, confirmînd încă o dată varietatea și diversificarea mecanismelor patogenice care pot participa în declanșarea și evoluția acestui gen particular de infecție-boală.

c) Interacțiunile virale, asocierile virale intervin tot mai frecvent, în lumina unor cercetări actuale, în determinarea infecțiilor lente. Astfel, în etiopatogenia panencefalitei sclerozante subacute — căreia i se recunoaște ca patogenie, un mecanism autoimun — se presupune că agentul etiologic admis, recte virusul rujeolic, nu-și poate exercita neuropatogenitatea și nu poate declanșa simptomatologia clinică, decît la indivizii care sînt infectați în prealabil cu un alt virus animal favorizant. Cercetări electronooptice (citat de 53, 97) par a demonstra că rolul virusului rujeolic nu este determinant, ci secundar. El intervine numai ca agent „sincizant", înlesnind fuziunea celulară pe care o induce un genom viral, un virus de tip papova, preexistent ca simbiont și care este, de fapt, agentul cauzal. Argumente în privința rolului virionilor de tip papova oferă și datele referitoare la evoluția liniei de celule inițiată din biopsia de creier (9). Din literatură rezultă că există o limită a vieții *in vitro* a celulelor cultivate din biopsii de creier, evaluată la

Scanned with OKEN Scanner

12—14 pasaje. Ori Katz (citat de 9) a semnalat în două cazuri transformarea celulelor cerebrale cultivate, ceea ce constituie încă un argument pentru parazitarea concomitentă a acestora ca un virus de tip papova. Iată aşadar un mod nou de punere a problemei, pe care cercetări actuale îl fac tot mai consistent. Nu s-a spus însă ultimul cuvînt şi cercetări ulterioare sînt chemate să confirme sau să infirme această inversare de roluri.

d) Alţi autori (Brody şi Detels, citaţi de 9), pe baza unor argumente de ordin epidemiologic, în privinţa identităţii helperului din panencefalita sclerozantă subacută, emit ipoteza că acesta ar fi agentul infecţios al unei zoonoze şi nu un virion de tipul papova.

e) Mecanismele patogenice ale bolilor neoplazice, cel puţin prin unele din aspectele lor patoclinice, prezintă similitudini cu „veritabilele" infecţii virale lente. Gajdusek (98) consideră că genomul virusului latent sau lent se poate orienta şi către producerea de antigene nevirale, de tipul antigenelor tumorale. Aceasta îi permite enunţarea ipotezei privind posibilitatea acţionării unor mecanisme autoimune şi în cancer, similar cu ceea ce se întîmplă în infecţiile virale lente. Transformarea spontană a celulelor cerebrale umane cultivate *in vitro* adaugă noi argumente în sprijinul acestor relaţii. S-a observat (120) un asemenea proces pe una din culturile cerebrale umane obţinute prin biopsie de la un pacient cu boala Creutzfeldt-Jacob. În aceste celule transformate, au fost puse în evidenţă particule virale morfologic asemănătoare virusurilor ARN oncogene, ceea ce adaugă noi argumente pentru capacitatea neoplazică a virusurilor lente şi latente. Celulele cerebrale prelevate bioptic au putut fi menţinute în cultură *in vitro* pentru un mare număr de pasaje; ele se aflau în momentul elaborării comunicării de faţă la a 60-a subcultură. Transformarea celulelor cerebrale de la bolnavii cu encefalopatii virale spongiforme a fost observată şi de Katz şi alţii. Huang şi Baltimore (citaţi de 9) subliniază faptul că nu numai transformarea *in vitro* a culturilor de celule iniţiale din creierul bolnavilor, ci şi aspectul neoplazic al hiperplaziei astrocitare din panencefalita sclerozantă subacută pune problema unei neoplazii de origine virală.

f) Un element al acestui complex mecanism patogenic este existenţa aşa-numitului virus encefalitogen, latent în ţesutul cerebral uman şi animal. Astfel, în legătură cu patogenia bolii Creutzfeldt-Jakob, o serie de cercetători (Brown, Hooks, Roos, Gajdusek, Gibbs) sînt de acord că boala poate fi provocată prin activarea unui virus „comun", care a rămas latent la nivelul cerebrumului după infecţia primară sau prin dezvoltarea *in vivo* a unei variante neurotrope a virusului „comun" în prealabil dobîndit de macroorganismul respectiv (34). Această exemplificare o putem socoti subiectivă, dar ea se poate extinde la toate celelalte infecţii virale lente ale sistemului nervos central.

g) Un parametru important al mecanismului patogenic, condiţie majoră a declanşării unei infecţii virale lente, îl constituie complexul reprezentat de organismul animal sau uman infectat. Şi în acest sector

Scanned with OKEN Scanner

al patologiei bolilor virale lente este sigur că nu toți indivizii parazitați fac boala. Pentru trecerea pragului clinic intervin factori multipli, o parte din aceștia fiind reprezentați de predispoziții fenotipice sau genotipice, de stări particulare de reactivitate față de infecție, de anomalii ale balanței virus-răspuns imun, de prezența unor defecte imunologice, de pregătirea „terenului" prin diverse practici de viață, de alimentație, de expunere la infecția-boală. Toate aceste elemente sînt cu precădere reunite în boala kuru, ca și în celelalte veritabile infecții lente.

Spectrul clinic al infecțiilor și bolilor virale, lente, latente sau temperate

Spectrul clinic al bolilor virale lente începe să prindă contur în jurul datei elaborării definiției lor (1954), cînd Bjorn Sigurdsson includea în grupul acestora boli ca turbarea, hepatita serică și verucile cutanate, motivînd această atitudine pe baza perioadei lungi de incubație a acestora.

Punctul de plecare în conturarea spectrului clinic „lărgit" al infecțiilor virale lente îl poate constitui raportul lui Gadjusek prezentat la simpozionul de la Bethesda din 1964 (95). Acest subcapitol al expunerii sale intitulat „Posibilitatea participării virusurilor în procesele patologice cronice, recidivante (care se exacerbează și se remit) și subacute" include 7 grupe de boli, cu agenții lor virali cert incriminați sau doar suspicionați. Le vom menționa pe fiecare din acestea și principalii lor constituenți, deoarece reprezintă o încercare de sistematizare cuprinzătoare.

1) *Boli de hipersensibilizare cronică* sau *boli autoimune:* tiroidita cronică, lupusul eritematos diseminat, periarterita nodoasă, boala Still, dermatomiozita, sclerodermia, reumatismul poliarticular acut, scleroza multiplă, encefalomielita alergică postinfecțioasă etc. După cum se vede nu este cuprinsă nici una din „veritabilele" boli lente. Principalele virusuri incriminate la om sînt următoarele: virusul hepatitei infecțioase, virusul hepatitei lupoide, virusul febrei galbene; virusurile rujeolic, rubeolic, vaccinal; agentul mononucleozei infecțioase, micoplasma.

Cîteva din virusurile animale: virusul bolii aleuțiene a vizonului, virusul coriomeningitei limfocitare.

2) *Tumori și neoplasme.* La om: limfomul Burkitt, leucemia epidemică, leucemia blastică acută, limfosarcomul, boala Hodgkin, mielomul multiplu etc. Virusuri cauzale la om: moluscum contagiosum, virusurile mononucleozei și limfocitozei infecțioase, adenovirusul tip 12, virusul asemănător herpesului din limfomul Burkitt, reovirusul tip 3 din limfomul Burkitt.

Scanned with OKEN Scanner

La animale: SV_{40}, SV_{20}, polioma, adenovirusurile tipurile 3, 7, 12, 18, 21, 31, virusurile tumorile șoarecilor, virusurile tumorilor aviare (sarcomul Rous, virusul RIF) etc.

3) *Degenerări cronice și subacute ale sistemului nervos central*, care interesează cel mai mult în lucrarea de față.

La om: boala kuru, scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă, panencefalita sclerozantă subacută (boala Dawson, boala Bogaert), parkinsonismul esențial și cel postencefalitic, leucoencefalopatia progresivă multifocală.

La animale: „agentul ALS" la maimuțe (Zilber), kuru la cimpanzei.

Virusuri identificate la om: herpes simplex și papova; în această grupă sînt incluse și altele prea puțin cunoscute.

Lista virusurilor care provoacă îmbolnăviri din această grupă la animale este mai mare: scrapie, rida, visna, maedi, virusurile bolii aleutiene a vizonului și ale encefalopatiei vizonului, virusul encefalomielitei bovine.

4) *Boală acută cu exacerbare și remitere, cu latență sau mascaj.* Reprezentante de prim ordin la om sînt „sindroamele herpetice". Virusurile care intervin în bolile omului: herpes simplex, herpes zoster; virusurile: citomegalic, al trahomului, al hepatitei infecțioase.

În patologia animală virusurile determinante cele mai importante sînt cele din grupul herpetic (herpes simplex la iepuri, herpes simiae) și agentul psitacozei.

5) *Boli din sectorul geriatriei:* senilitatea. La om: boala kuru, introdusă în acest grup pentru prezența plăcilor amiloide, înrudite cu modificările senile, care în contextul acestei boli se dezvoltă rapid la bolnavii tineri; demența presenilă, bolile Alzheimer și Pick.

La animale: coriomeningita limfocitară, scrapie, kuru la cimpanzei.

6) *Boli a căror expresie este determinată genetic sau familial.* La om: agammaglobulinemie, boala kuru în Noua Guinee, scleroza laterală amiotrofică cu parkinsonism și demență. Virusuri cauzale la om: virusul poliomielitic în unele somatotipuri, virusul rujeolic viu atenuat, care produce reacții variabile în diferitele populații; virusul gripal, care induce îmbolnăviri de gravitate variabilă în raport cu diversele populații afectate; virusul variolic, care poate provoca forme clinice de boală cu evoluție variabilă, de pildă cu letalitate scăzută la persoanele cu izohemaglutinine anti A.

Virusuri cauzale ale bolilor din această grupă care apar la animale: scrapie și rida, agentul bolii aleutiene a vizonului, arbovirusurile din grupul B cu susceptibilitate la șoarece.

7) *Anomalii congenitale.* Virusuri implicate în patologia de natură teratogenă umană: virusul rubeolic, virusul citomegalic. Deci destul de puține virusuri incluse de Gajdusek (95) în această categorie, spre deosebire de seria mult mai cuprinzătoare a virusurilor care pot provoca malformația congenitală la animale.

Scanned with OKEN Scanner

Boli virale lente ale animalelor

Cele mai multe din primele boli virale lente au fost observate la oi, în Islanda, de Björn Sigurdsson. Actualmente, acest grup cuprinde *bolile lente virale ale sistemului nervos central* (scrapie, visna) şi boli care afectează alte sisteme şi organe ca: *boala maedi* (pneumonia lentă progresivă), *adenomatoza infecţioasă a oilor, adenomatoza pulmonară.*

Boala aleutiană a vizonului (A.D. = aleutian disease) merită o menţiune specială avînd unele implicaţii în patologia umană. Se presupune o etiologie virală a bolii, dar decelarea agentului patogen este extrem de dificilă.

Natura infecţioasă şi contagioasă a bolii aleutiene este recunoscută; transmiterea se face atît pe orizontală, cît şi pe verticală, ceea ce implică intervenţia factorilor genetici şi ridică problema transmiterii congenitale a bolii.

Boala aleutiană este o boală a ţesutului conjunctiv. Cea mai impresionantă exteriorizare este modificarea culorii părului şi a blănii vizonului*. Se constată o proliferare a celulelor plasmatice, o hipergammaglobulinemie accentuată (peste 50%). Ca rezultantă a acestor tulburări se produce deteriorarea gravă a funcţiilor vitale, prin lezarea ficatului, rinichilor şi arterelor.

Histopatologic, se realizează o plasmocitoză marcată a ficatului, a splinei şi a ganglionilor limfatici, modificări ale membranei bazale glomerulare, cu îngroşarea şi întunecarea acesteia şi periarteriţă segmentară cu degenerescenţă fibrinoidă (Leader R.W. şi colab.).

Boala are mers progresiv, lent şi duce întotdeauna la moartea animalului bolnav.

Implicaţii corelative cu patologia umană. Boala aleutiană posedă, în diferitele ei stadii, manifestări comune cu unele din bolile ţesutului conjunctiv întîlnite la om (Leader R.W.). Astfel, s-a observat o anumită stare morbidă la vizon şi bovine care se aseamănă cu sindromul Chediak-Higaski descris la om. Acest sindrom este o anomalie rară, apare la ambele sexe, se transmite recesiv şi se caracterizează prin modificări ale granulaţiilor citoplasmice leucocitare, care apar gigante. Anomalia se însoţeşte de albinism, transpiraţie excesivă, predispoziţie la infecţii, adenopatii, hepatomegalie.

Cea mai directă implicaţie cu patologia umană o reprezintă posibilitatea transmiterii bolii aleutiene a vizonului la om. Astfel, Chapman şi Jimenez au comunicat o boală îndelungată care a dus la moartea unui fermier de vizoni, la care tabloul clinic şi leziunile histopatologice au sugerat drept cauză a morţii o boală aleutiană. White şi colab. au observat corpusculi anormali în citoplasma limfocitelor din sîngele peri-

* De aici şi denumirea bolii, deoarece blana vizonului devine asemănătoare cu a vulpii aleutiene.

Scanned with OKEN Scanner

feric la 6 din 16 fermieri de vizoni, care erau sănătoşi în momentul cercetării. Corpusculi similari au fost observaţi de Padgett în sîngele vizonului aleutian.

Boli virale lente ale sistemului nervos central la animale

Principalele boli virale lente afectează prin excelenţă sistemul nervos central al animalelor sau al omului, expresia lor clinică fiind o boală neurologică.

Boala scrapie*

Boala scrapie este o boală insidioasă a oilor şi a caprelor, determinată de un agent transmisibil, caracterizată printr-o incubaţie lungă şi o degenerare progresivă a sistemului nervos central (animalele afectate rîcîie şi zgîrie pămîntul, se debilitează, au incoordonarea mişcărilor) şi care se termină cu moartea în aproape toate, dacă nu în toate cazurile (Hourrigan).

Agentul bolii scrapie prezintă o serie de caractere particulare (111): dimensiuni sub 40 mμ, rezistent la pH foarte variabil, neafectat de enzime proteolitice, termostabilitate, rezistenţa la formalină, relativa sensibilitate la eter. Cei mai mulţi cercetători afirmă că este un virus, dar de un fel încă necunoscut pînă acum (111). A fost cultivat pe linii celulare de splină de şoarece, de creier de şoarece, de creier de oaie. În culturi celulare monostratificate de creier de oaie, afectată de scrapie, virusul a putut fi menţinut timp de 30 de luni. S-au pus în evidenţă anticorpi neutralizanţi, în serurile recoltate din cazurile avansate de boală scrapie a şoarecilor şi a caprelor infectate experimental (111).

Incubaţia, după cum rezultă din transmiterea experimentală (nu numai de la oaie la oaie, ci şi la capră, şoarece, hamster şi şobolan) ar fi de 9—12 luni.

Clinic, boala scrapie se caracterizează, în primul rînd, prin *incoordonare motorie* (hiperexcitabilitate crescută, tremurături, ataxie), care se agravează, asociindu-se cu slăbiciune progresivă, sete intensă, consumpţie şi topire musculaturii, letargie. Evoluţia bolii este gravă, sfîrşitul letal survenind în cîteva luni.

Histopatologic, se constată leziuni caracteristice, simetrice în cele două emisfere (hipertrofia astrogliei, vacuolizare extracelulară, degenerarea celulelor nervoase cu dezintegrare neuronală) şi dilatarea ventriculilor cerebrali (183). Leziunile patologice se limitează la nivelul sistemului nervos central, în particular la cerebel şi la axul hipotalamo-hipofizar. Nu sînt modificări de tip inflamator.

---

* Rida este numele variantei islandeze a bolii scrapie.

Scanned with OKEN Scanner

Boala visna

Visna este o boală contagioasă virală lentă a sistemului nervos central al animalelor, care a fost observată tot la oi. Din 1951, a fost aparent eradicată, fiind menținută în laborator prin transmiterea seriată la oi.

Fig. 46. — Boala scrapie. Celule din cornul anterior al măduvei spinării, arătînd aspect de multilocular, tipică pentru scrapie (din NINDB, Monograph No. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

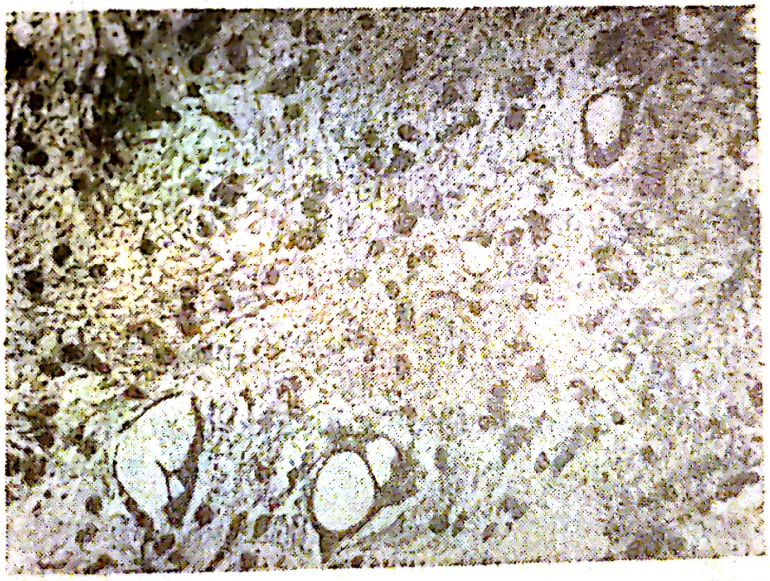


Fig. 47. — Boala scrapie. Celule vacuolizate în regiunea talamică, la oaie, prezentînd semne clinice de scrapie (hematoxilină-eozină, ×340) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Virusul a fost izolat din culturi de țesuturi dintr-un creier infectat, iar pasajele efectuate au fost capabile să producă boala după inoculare intracerebrală. Virusul bolii visna se multiplică în culturile de țesuturi din diferite organe ale oii, atît în culturi primare cît și în subculturile seriate, determinînd modificările citologice (celule gigante multinucleate, ducînd la completa dezintegrare a culturilor). Volumul

Scanned with OKEN Scanner

particulelor este în medie de 85 mμ, avînd înveliș și un nucleu central. Conține acid dezoxiribonucleic. Este mult mai sensibil la agenți chimici, fizici și fizico-chimici decît virusul scrapie. Testul de neutralizare este singurul test serologic valabil pentru virusul bolii visna.

Tabloul clinic (Thormer). Debutul bolii este insidios prin pareze ușoare, în special ale membrelor posterioare care se accentuează progresiv, transformîndu-se în paraplegii sau paralizii totale, în special ale trenului posterior.

Boala durează de la cîteva săptămîni la mai multe luni și pare să fie ireversibil fatală.

Transmiterea experimentală la animal a relevat existența unei perioade subclinice, care precede stadiul clinic și durează de la cîteva luni la mai mulți ani, în care se constată creșterea numărului de elemente, în L.C.R., cu creșterea proteinorahiei (fracțiunea gammaglobulinică). În această perioadă preclinică, virusul bolii visna poate fi izolat din L.C.R. ca și din sînge și din salivă. Virusul bolii visna a putut fi izolat din variate organe ale oilor inoculate cu mai multe luni sau chiar cu ani înainte și care nu au prezentat încă semne clinice manifeste. Deci probabilitatea unor infecții inaparente sau inepuizarea perioadei de incubație, care întotdeauna este lungă.

În perioada finală a bolii visna, virusul a fost izolat din variate organe; animalele respective prezentînd titruri înalte de anticorpi neutralizanți în ser (spre deosebire de boala scrapie).

Histopatologic, se constată infiltrații perivasculare în substanța albă cerebrală, proliferare a microgliei și demielinizare parțială. Leziunea primară în sistemul nervos central constă în infiltrație meningiană sau subependimară, sau proliferarea celulelor sistemului reticuloendotelial, în special a limfocitelor și microgliei (Sigurdsson, Pilsson, Pette, Bogaert). Demielinizarea substanței albe se pare că se produce secundar. Substanța cenușie este foarte ușor sau de loc afectată în boala visna.

Encefalopatia vizonului

Relativ recent individualizată, această encefalopatie apare numai la vizonii în vîrstă de peste 1 an, avînd asemănări mari cu boala scrapie.

Încercările de izolare ale agentului cauzal al encefalopatiei vizonului au rămas deocamdată fără rezultat. Pe baza datelor epizootologice, a rezultatelor transmiterii experimentale a bolii la vizon prin suspensie cerebrală de la animalul bolnav, ca și a unor caracteristici de filtrabilitate, stabilitate la eter, rezistență la căldură și formol, se poate presupune că agentul patogen este un virus cu acțiune lentă. Incubația lungă (6 luni și peste), simptomatologia leziunilor histopatologice și marea și neobișnuita rezistență la căldură și la formol, îl apropie de agentul bolii scrapie.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, encefalopatia vizonului se manifestă prin tulburări progresive ale funcţiilor sistemului nervos central şi incoordonare locomotorie. *Debutul* este lent, deosebit de insidios, adeseori imperceptibil (tulburări subtile de comportament). Un semn important îl constituie modul particular de purtarea cozii, pe care vizonul bolnav o ţine ridicată, arcuită deasupra corpului. Adeseori animalele aleargă sau merg în cerc şi execută mişcări involuntare ale membrelor. Frecvent prezintă somnolenţă progresiv agravantă. În curînd se adaugă tulburări neuromotorii evidente, mersul devine nesigur, manifestarea tipică fiind mişcarea bruscă, smucirea picioarelor cu ocazia fiecărui pas pe care îl face animalul. Ulterior, accentuarea tulburărilor locomotorii duce la incapacitate totală de mişcare. Nu s-au observat paralizii de tip flasc.

În perioada terminală, pierderea condiţiei fizice şi marasmul tind să devină totale. Evoluţia este de 3—8 săptămîni, iar sfîrşitul întotdeauna letal.

Anatomopatologic, cadavrul pare deshidratat, cu reducere masivă a depozitelor adipoase; macroscopie, moderat edem cerebral. Microscopic, leziunile caracteristice sînt, după Burger şi Hartsongh, următoarele: degenerescenţă neuronală întinsă cu astrocitoză şi degenerare spongioasă a substanţei cenuşii; prezenţa de neuroni vacuolizaţi, predominînd în anumite regiuni ale encefalului.

Boli virale lente ale omului

Spre deosebire de cele cunoscute la animale, bolile virale lente ale omului sînt, cel puţin în etapa actuală a cunoştinţelor noastre, mai puţin numeroase, reflectînd de fapt situaţia raportului numeric între agenţii patogeni ai celor două categorii de infecţii. Totuşi infecţiile-boli virale lente ale omului afectează evident mai cu predilecţie sistemul nervos central şi cele mai bine cunoscute sînt prin excelenţă acestea. Există o serie de similitudini între principalele infecţii şi neuroinfecţii virale lente ale omului şi ale animalelor, ceea ce contribuie la aprofundarea cunoaşterii şi a unora şi a altora.

Boli virale lente ale sistemului nervos central la om

Bolile virale lente ale omului cele mai importante sînt cele cu evoluţie progresivă, totdeauna fatală. Ele sînt cele care au atras iniţial atenţia asupra acestui domeniu nou al patologiei umane şi i-au consolidat individualitatea. Totodată consecinţele cunoaşterii lor au contribuit în mod decisiv la modificarea şi actualizarea concepţiilor etiopatogenice asupra unui număr însemnat de afecţiuni neurologice, considerate anterior de natură degenerativă. De asemenea, descoperirea lor a readus în atenţie şi discuţie existenţa presupusului virus encefalitogen, persistent, latent la nivelul encefalului, responsabil prin el însuşi şi prin condiţii ajutătoare, inclusiv suprainfecţia cu virus helper,

Scanned with OKEN Scanner

de declanşarea proceselor distructive cerebrale, participant ulterior, alături de procesele autoimune şi probabil în balanţă cu acestea, la accentuarea leziunilor substanţei nervoase şi la agravarea simptomatologiei neurologice. În sfîrşit, prin evoluţia progresiv ireversibilă, ca şi prin aspectul leziunilor histopatologice ale unora din ele, se deschide perspectiva similitudinii cu procesele neoplazice şi se prezumează problematica relaţiilor corelative şi comparative cu acestea. Sub acest aspect, aprofundarea cunoaşterii bolilor virale lente ar putea contribui la descifrarea cel puţin a unor aspecte din multiplele şi complexele mecanisme etiopatogenice ale evoluţiei oncogenice a unor tipuri de asocieri virus-celulă.

Boala kuru

Boala kuru este o boală rapid fatală, o stranie boală subacută nouă, familială, degenarativă a sistemului nervos central, caracterizată prin ataxie cerebrală şi tremurături; ea este restrînsă ca apariţie la locuitorii din Noua Guinee Australiană, făcînd parte din grupul lingvistic Fore, ca şi la vecinii lor imediaţi cu care se intercăsătoresc; ea determină printre aceştia peste jumătate din totalitatea deceselor (98).

Istoric. Boala kuru a fost descoperită şi descrisă pentru prima dată în 1957 de către Gajdusek şi Zigas la populaţia Fore, aflată ca evoluţie în preistorie, în neolitic, practicînd canibalismul şi ritualurile primitive. Este prima boală cronică degenerativă a omului cu etiologie virală şi transmisibilitate stabilite clar. De atunci, lucrările ştiinţifice asupra acestei boli au cunoscut o mare extindere (peste 300 pînă la jumătatea anului 1971). De asemenea, s-au desfăşurat simpozioane la Londra, Paris, Washington şi Port Moresby. Deoarece actualitatea prezentării acestei boli se va sprijini pe lucrările lui Gajdusek, vom menţiona aci, cîteva din lucrările semnificative pentru progresul cunoaşterii acestei entităţi nozologice.

În 1954, Hadlow descoperă asemănări histopatologice, neuroclinice şi epidemiologice ale bolii kuru cu boala scrapie, infecţie lentă, de etiologie virală şi în producerea căreia susceptibilitatea la îmbolnăvire este determinată genetic. Similitudinea cu această boală a oilor sugera posibilitatea transmiterii bolii kuru umane la specii animale, ceea ce s-a şi realizat ulterior.

O contribuţie în cunoaşterea simptomatologiei a adus studiul clinic al lui Hornabrook asupra a 300 de cazuri de boală kuru observate în Noua Guinee (121). Primele simptome constau în tulburări ale coordonării activităţii motorii, iar în stadiile finale, sînt interesate şi emisferele cerebrale, asociindu-se tabloului clinic paralizii oculomotorii, deteriorare neuropsihică şi mintală.

Contribuţii histopatologice a adus Anderson care, studiind 11 cazuri de boală kuru (5), a observat alterări neuronale întinse, asociate cu spongioză a substanţei cenuşii şi glioză, cele mai greu afectate fiind vermisul cerebelului, substanţa cenuşie bazală şi hipocampul.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările lui Mathews (154, 155) au contribuit la elucidarea și aprofundarea altor aspecte, referitoare la epidemiologia bolii kuru. S-a consemnat afectarea mai frecventă a femeilor, dar la copii și tineri incidența îmbolnăvirilor este sensibil egală pentru cele două sexe. Morbiditatea crescută a sexului feminin ar fi legată de obiceiul acestor antropofagi ca femeile și copiii să consume mult mai frecvent creierul decedaților. Apariția bolii ar avea loc la 5—40 de ani de la contactul cu agentul patogen. Virusul se poate transmite și pe verticală de la mamă la descendenți, fie înainte de naștere, fie în primii ani de viață. Ar exista și o predispoziție la îmbolnăvire de kuru, care poate fi determinată genetic, probabil printr-o dominantă autosomală, care condiționează o perioadă de incubație scurtă în cazul homozigoților și o incubație lungă la heterozigoți.

Mathews, ca și Gajdusek mai tîrziu, observă reducerea morbidității după 1954, pe măsura renunțării la canibalism. Dacă într-adevăr transmiterea virusului se realizează în principal prin ingerarea de către femeia adultă și de copilul ei a creierului decedaților de boala kuru, atunci se va produce o involuție a curbei epidemiologice, paralel cu dispariția antropofagiei; se anticipează posibilitatea dispariției totale a bolii kuru în jurul anului 1990.

Dacă transmiterea are loc și pe alte căi și în alte condiții sau dacă este continuă, atunci declinul curbei morbidității va fi mai puțin evident, mai lent și va continua să se producă o mică proporție de cazuri în populația sub 30 de ani. După altă ipoteză, proporția bolii kuru la adulții masculini ar continua să crească. Microepidemiile viitoare de boală kuru ar putea reprezenta fluctuațiile din trecut în privința ratei contactelor cu agentul patogen și expunerii la infecție sau pot reflecta acțiunea factorilor de mediu secundari — între care și alimentația hipoproteică — în determinarea momentului exact de declanșare a simptomatologiei neurologice caracteristice bolii kuru.

Contribuția cea mai importantă în aprofundarea cunoașterii bolii kuru și a relațiilor și corespondențelor ei cu o serie de boli ale lumii civilizate aparține lui Gajdusek, pe studiile căruia ne vom fundamenta prezentarea asamblată, sistematizată și actualizată asupra acestei entități nozologice.

Etiologie. Agentul patogen al bolii kuru este considerat a fi, în mod neîndoios, un *virus*, cu caractere particulare însă. Pînă acum, nu s-a putut vizualiza la microscopul electronooptic particule identificabile ca virioni, ci numai grămezi de fragmente, răsucite cu formă și structură de membrană care umpleau vacuolele intracelulare ale neuronilor (98). *Agentul patogen al bolii kuru se încadrează în grupul adevăratelor virusuri latente.* El poate persista în creier și poate fi activat fie printr-un virus helper, de natură încă necunoscută, fie prin transmisia de genom parțial. Izolarea lui este dificilă, iar identificarea cu atît mai mult, întrucît nu s-a reușit detectarea de anticorpi specifici în sîngele bolnavilor și deci individualizarea și tiparea serologică nu sînt posibile.

Prin proprietăţile fizice şi chimice, agentul bolii kuru este un *virus „neconvenţional"*. Caracterele lui particulare sînt foarte asemănătoare cu ale agentului bolii scrapie. Între aceste caractere, este importantă rezistenţa lui mult mai mare decît a oricărui agent viral cunoscut, care a sugerat posibilitatea ca acesta să nu conţină de loc acid nucleic sau prezenţa acestuia să fie cantitativ infimă şi în această situaţie foarte bine protejată, faţă de variatele tratamente fizice şi chimice.

Deoarece existau mari dificultăţi în precizarea naturii agenţilor bolii kuru şi bolii scrapie, consideraţi prezumtiv ca virusuri, acizi nucleici, proteine sau polizaharide, s-a ajuns la o altă ipoteză şi anume că prezenţa acestor agenţi într-o celulă ar putea consta într-o deranjare sau alterare a configuraţiei tridimensionale de bază a unei unităţi structurale de membrană, alterare care nu ar mai reclama ca necesară introducerea unor noi componenţi moleculari în celula afectată. „Virusurile" la care ne referim ar fi extrem de tenace, asociaţi cu vreunul sau altul din diferiţii componenţi ai celulei, inclusiv şi în primul rînd cu membrana celulară, care este deseori ignorată, deşi este recunoscută ca o unitate structural-funcţională complexă. Această ipoteză a membranei cu aranjament steric particular ar putea explica rezistenţa crescută, deoarece membranele sînt mai rezistente la acţiunea substanţelor proteolitice şi a căldurii, fiind protejate de stratul lipidic (103, 210); În legătură cu rezistenţa la iradiere, s-a emis o altă ipoteză, care scoate în evidenţă rolul polizaharidelor. Rudimentul de acid nucleic (ARN, iar după alţi chiar ADN), este învelit într-o pătură largă de polizaharid, care-i conferă protecţia necesară. Mergînd mai departe cu aprofundarea structurii biochimice s-a constatat că acest polizaharid nu este singur, ci asociat într-un complex timidină-polizaharid.

În încheiere, introducerea la concluziile lui Gajdusek (98), reprezintă modalitatea cea mai valabilă de considerare a etiologiei bolii kuru şi a celor asemănătoare: necondiţional virus, deşi caracterele lui sînt atît de neobişnuite şi virionul nu a fost recognoscibil în studiile de microscopie electronoptică. Acumularea de membrane în vacuole este singura leziune vizibilă şi sugerează rolul substanţelor glicoproteinice şi gangliozidice. Membranele, de slabă antigenicitate, ascund şi protejează mica cantitate de acid nucleic, în supoziţia că acesta există.

Consideraţii epidemiologice. Şi în privinţa epidemiologiei bolii kuru, contribuţiile lui Gajdusek sînt esenţiale şi prezintă nivelul cel mai avansat de valabilitate şi actualitate. Afirmaţiile sale se sprijină pe observarea a peste 2 100 de bolnavi, supravegheaţi din momentul declanşării bolii pînă la producerea decesului.

Boala kuru este apanajul populaţiei Fore din ţinutul *Eastern Highlands*, care cuprinde aproximativ 15 000 de persoane. Acest grup este cel mai susceptibil la îmbolnăvire şi în sînul lui se întîlnesc peste 80% din cazurile de boală kuru (98). Întreaga populaţie Fore a fost supus de către Gajdusek la peste două examinări pe an, timp de 12 ani, după 1957. De atunci, nici unul din cele peste 2 000 de cazuri nu i-a rămas necunoscut şi pe fiecare l-a văzut în mod repetat înainte de apariţia

Scanned with OKEN Scanner

îmbolnăvirilor fatale. În același timp, toți bolnavii noi fuseseră recenzați, supravegheați epidemiologic și înregistrați în fișe de anchetă epidemiologică.

Problema originii primare și a proveniență primului caz de boală kuru în regiunea și la populația respectivă nu a căpătat încă un răspuns satisfăcător. S-a pus întrebarea dacă nu este posibil ca boala kuru să-și fi avut originea într-un caz de boală Creutzfeldt-Jacob și să se fi putut transmite fără întrerupere de atunci prin canibalism.

Transmiterea bolii kuru. După Gajdusek (98), calea principală de transmitere a bolii kuru în sînul populației Fore o reprezintă contactul direct și consumarea de substanță cerebrală intens infectantă, enucleată de la bolnavii decedați. Se consideră posibilă infecția și prin mucoasele conjunctivală și nazală, ca și pe cale transcutanată a copiilor și a mamelor lor, participanții cei mai activi la ritualul canibalistic. Autopsia cadavrelor se efectuează cu mîinile goale, pe care nu le spală niciodată după aceea, ci și le șterg de corp. Cu aceleași mîini murdare își ating rănile, își scarpină mușcăturile de insecte, șterg ochii copiilor, își curăță narinele și mănîncă.

Creierul conține de departe cele mai mari cantități, dacă nu totala cantitate de virus și este organul cel mai intens afectat. Creierul este fragmentat, frămîntat și stors, cu aceleași mîini goale și mereu nespălate, pînă la transformarea lui într-un fel de pastă, pe care primitivii o introduc apoi în cilindrii de bambus. Determinările cantitative efectuate de Gajdusek au arătat că substanța cerebrală, astfel prelucrată era infecțioasă la diluția de 10^{-7} și chiar peste. Prin toate aceste manevre este cert că participanții la aceste ritualuri se autoinoculează cu materialul infecțios, probabil nu numai în momentul practicii ritualice canibalice, ci încă multe zile după ce a fost manipulat țesutul infectat.

Virusul se transmite, de asemenea, prin ingerarea creierului celui decedat. Gajdusek nu a găsit nici o dovadă a transmiterii pe „verticală" de la mamă la descendenți și nici a transmiterii prin contactul cu bolnavii, în cadrul familiei.

Studiile epidemiologice ale lui Gajdusek, ca și ale lui Alpers (4) au arătat o evidentă scădere a mortalității prin boala kuru: de la 203 decese în 1957, la 117 în 1964, acest declin continuînd mai evident după acea dată. De asemenea, au fost surprinse o serie de modificări în ceea ce privește structura pe sexe și grupe de vîrstă a mortalității. Astfel, raportul deceselor copii și adulți a scăzut de la 0,46 în 1957 la 0,13 în 1964, în timp ce cel similar bărbați-femei, nu s-a modificat semnificativ, chiar dacă numărul deceselor survenite la bărbați a crescut ușor, iar cel al femeilor a scăzut. Datele epidemiologice actuale arată dispariția cazurilor de boală kuru în copilărie, concomitent cu reducerea pînă la încetare, în unele sate și grupuri tribale, a canibalismului; în paralel, se înregistrează o scădere lentă a numărului total al deceselor prin boala kuru.

În lumina acestor date epidemiologice, Gajdusek consideră că rămîne încă o sugestie acceptabilă ipoteza după care apariția unui caz

Scanned with OKEN Scanner

spontan de boală Creutzfeldt-Jacob la o victimă Fore, supusă după moarte acestui obișnuit ritual canibalic, ar fi putut constitui momentul inițial al contaminării, care să fi generat apoi creșterea în progresie geometrică a răspîndirii epidemice a bolii kuru.

Transmiterea la animale. Boala kuru a putut fi transmisă inițial la cimpanzei (16, 17, 95, 96, 97); apoi la diferite specii de maimuțe. Îmbolnăvirea cimpanzeilor și maimuțelor inoculate s-a produs după o perioadă de incubație de $1^1/_2$—$4^1/_2$ ani.

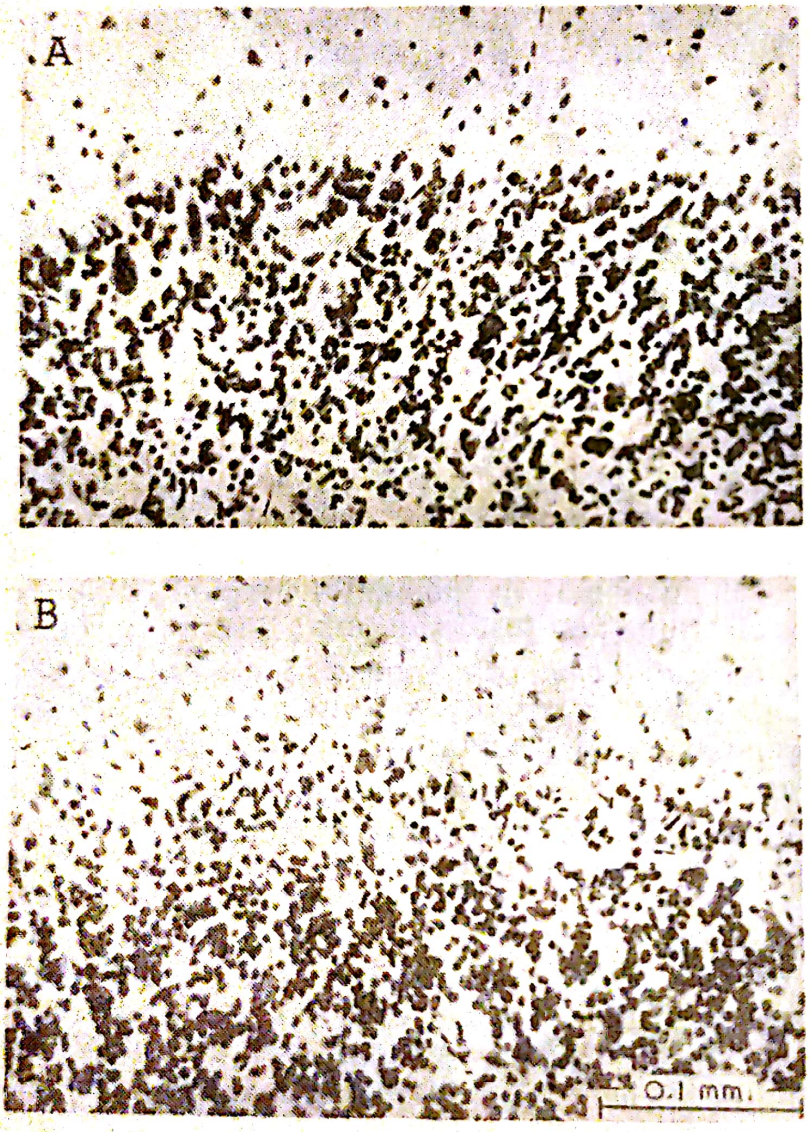


Fig. 48. — Distrugerea accentuată a celulelor Purkinje și a celulelor granulare în cortexul cerebelos. *A* — boala kuru; *B* — boala scrapie (colorație Nissl) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Histopatologic, cele mai evidente leziuni se constată în cerebel; există leziuni importante și în alte regiuni ale creierului. Bech și Daniel (16, 17), ca și alți cercetători, consideră boala kuru și boala scrapie, ca exemple de boli degenerative ale sistemului cerebelos, ceea ce nu este admis de toți autorii (176).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic al bolii kuru este, după Gajdusek (98) expresia unei boli „de sistem" a cerebelului. Simptomatologia este dominată deci de manifestări cerebeloase: incoordonare neuromotorie moderată inițial, dar accentuată și agravată progresiv (hipermetrie, asinergie, adiadocokinezie, tremurături cerebeloase, discronometrie, ataxie tronculară, ataxie statică, cu imposibilitatea menținerii unei poziții, disartrie). Toate aceste tulburări se agravează progresiv; se adaugă un grad de demen-

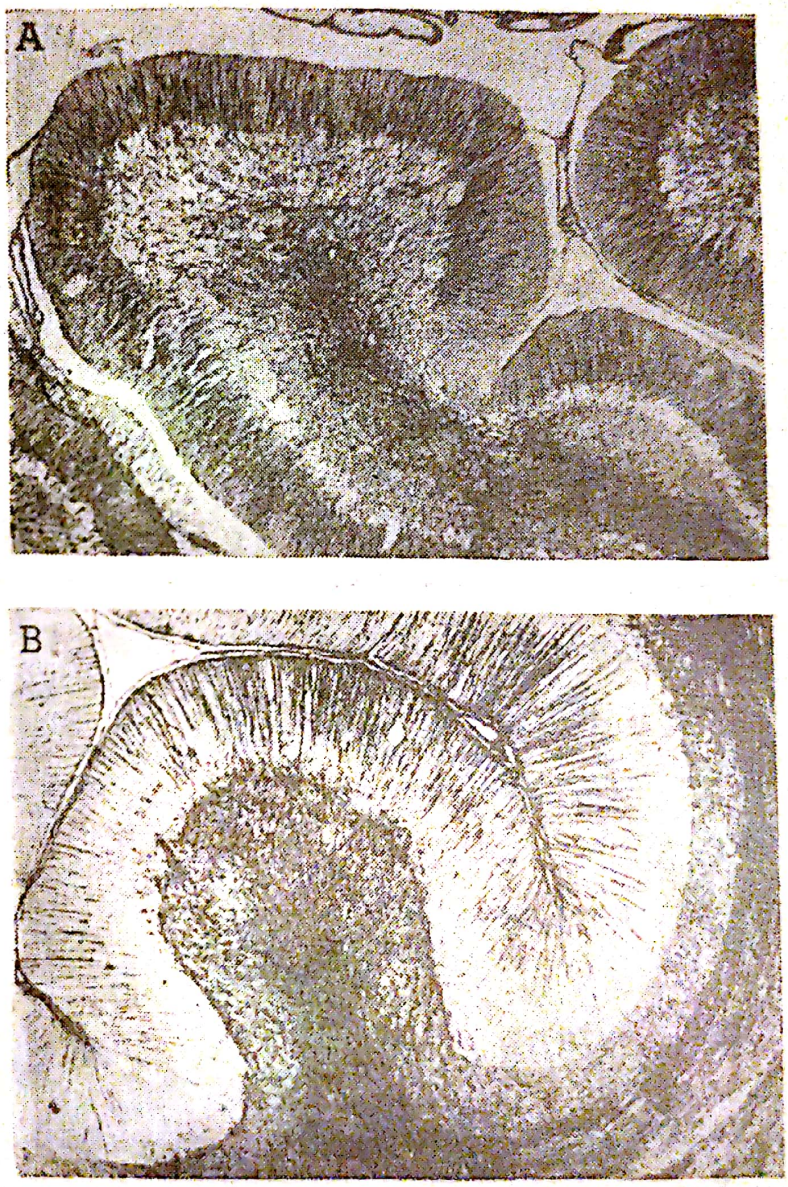


Fig. 49. — Glioză fibroasă foarte densă în cortexul cerebelos și substanță albă (colorație Holzer). *A* — boala Kuru; *B* — boala scrapie (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

țializare și bolnavul decedează în interval de 3—9 luni de la începutul bolii. Se pare că în ultima perioadă durata bolii a crescut la adulți (4). Gajdusek afirmă că boala kuru reprezintă un „tip" de boală, care poate fi mimată oriunde în lume sub forma demenței presenile Creutzfeldt-Jacob (182).

Scanned with OKEN Scanner

Boala Creutzfeldt-Jacob

Boala Creutzfeldt-Jacob este determinată de un agent foarte asemănător cu cel al bolii kuru, în mod sigur un *virus*, prezintă o simptomatologie clinică similară și un tablou neuropatologic foarte asemănător cu cel constatat în boala kuru la om. Importanța acestei boli a crescut mult în atenția medicală, după reconsiderarea ei ca infecție virală lentă a lumii civilizate.

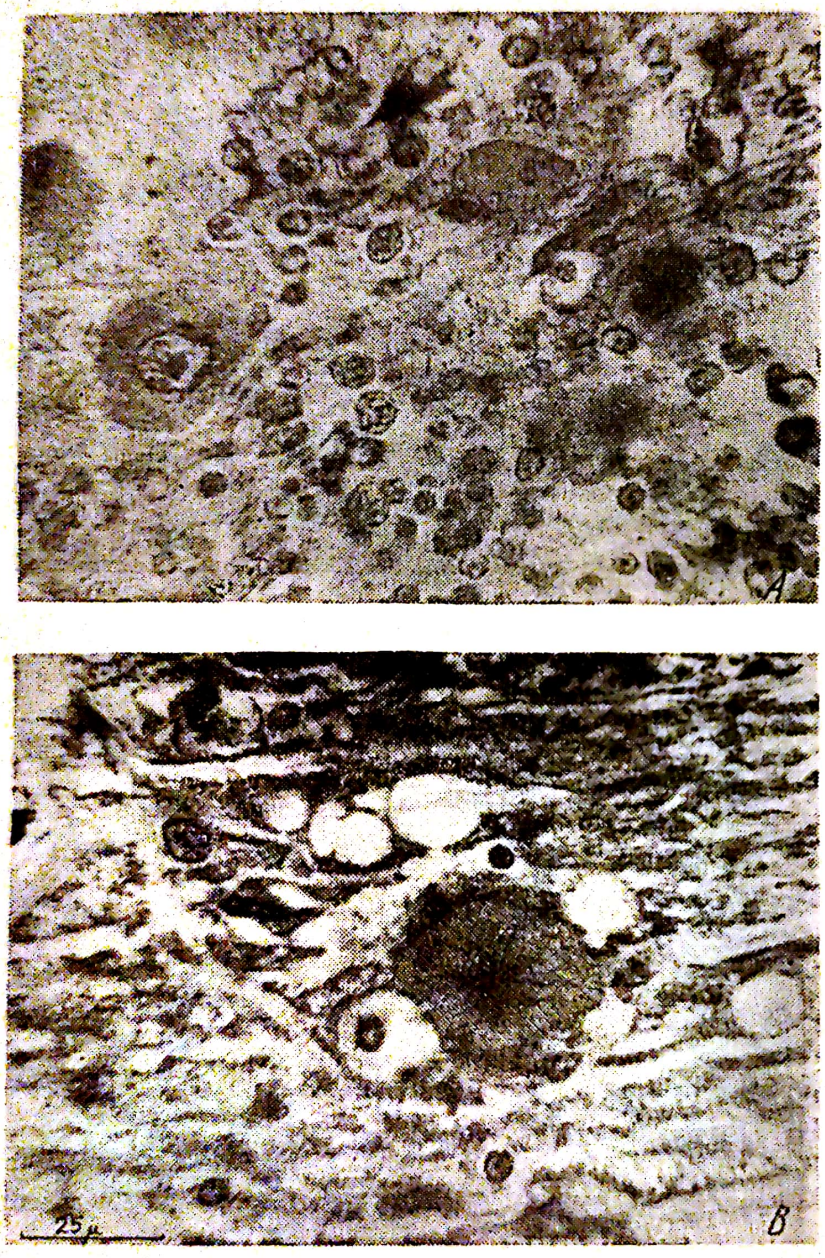


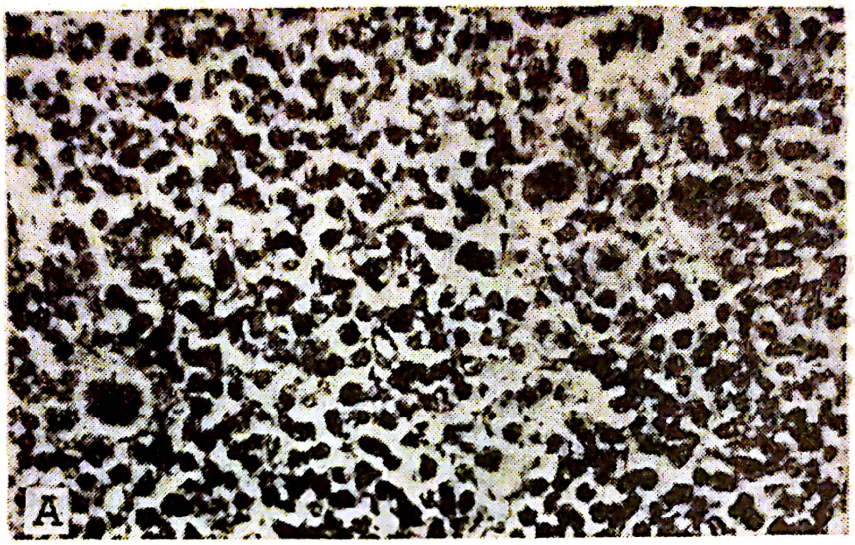
Fig. 50. — Plăci PAS-pozitive în stratul granular și stratul molecular al cerebelului. Aceste plăci sînt numai slab argentofile, în felul acesta deosebindu-se de plăcile senile. *A* — boala kuru; *B* — boala scrapie — (reacția Schiff cu acid periodic) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Mai puțin exotică și mai puțin limitată geografic, boala Creutzfeldt-Jacob posedă o patologie la fel de bizară ca și boala kuru.

Etiologie. Agentul etiologic al bolii Creutzfeldt-Jacob este un *„virus"* foarte asemănător cu cel al bolii kuru de la om și cu cel al bolii scrapie de la animale. Imposibilitatea momentană a carac-

Scanned with OKEN Scanner

terizării serologice a agenților patogeni ai bolilor kuru și Creutz-feldt-Jacob face dificilă compararea lor. Diferențele remarcate în privința unora din proprietățile lor biologice, reflectate între altele în durata diferită a incubației și distribuția variată a leziunilor în creier, pot rezulta „din istoria diferită a pasagiilor" (98).



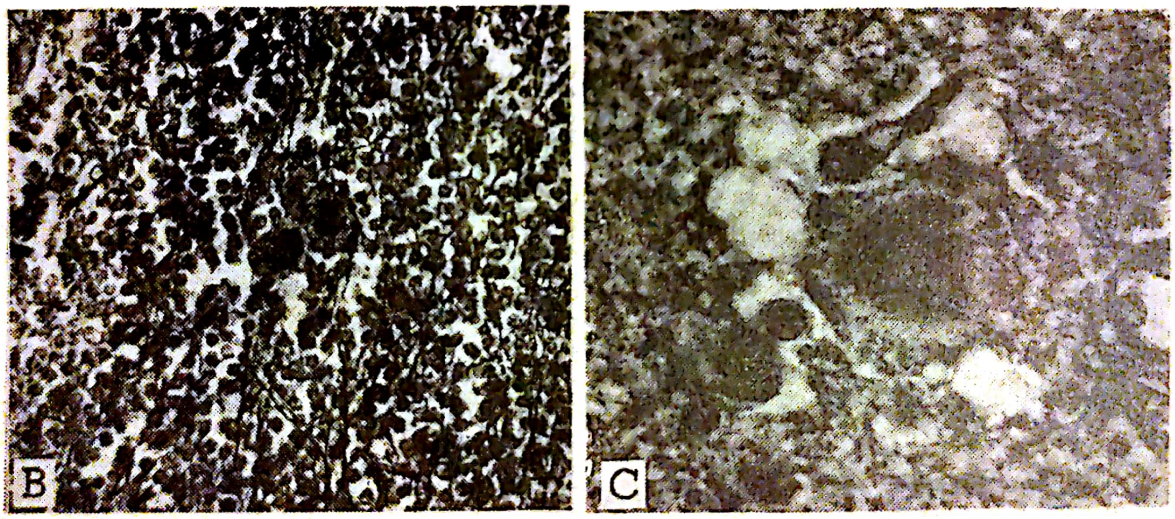


Fig. 51. — Boala kuru. A — cazul 1: plăci în stratul granular al cerebelului (metoda PAS, × 350); *B* — cazul 2: plăci în stratul granular al cerebelului (metoda Holmes, × 350); *C* — cazul 3: plăci în amigdala cerebrală, înconjurate de „microchisturi" (colorație tricromatică Gomori, × 700) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Transmisibilitatea demenței de tipul Creutzfeldt-Jacob a fost demonstrată pentru prima dată de Gajdusek (98). În privința transmiterii între oameni, se cunoaște foarte puțin, deoarece ca și în kuru, nu există dovezi nici asupra transmiterii verticale, de la mamă la descendenți, nici asupra transmiterii prin contactul cu bolnavii în cadrul familiilor

Scanned with OKEN Scanner

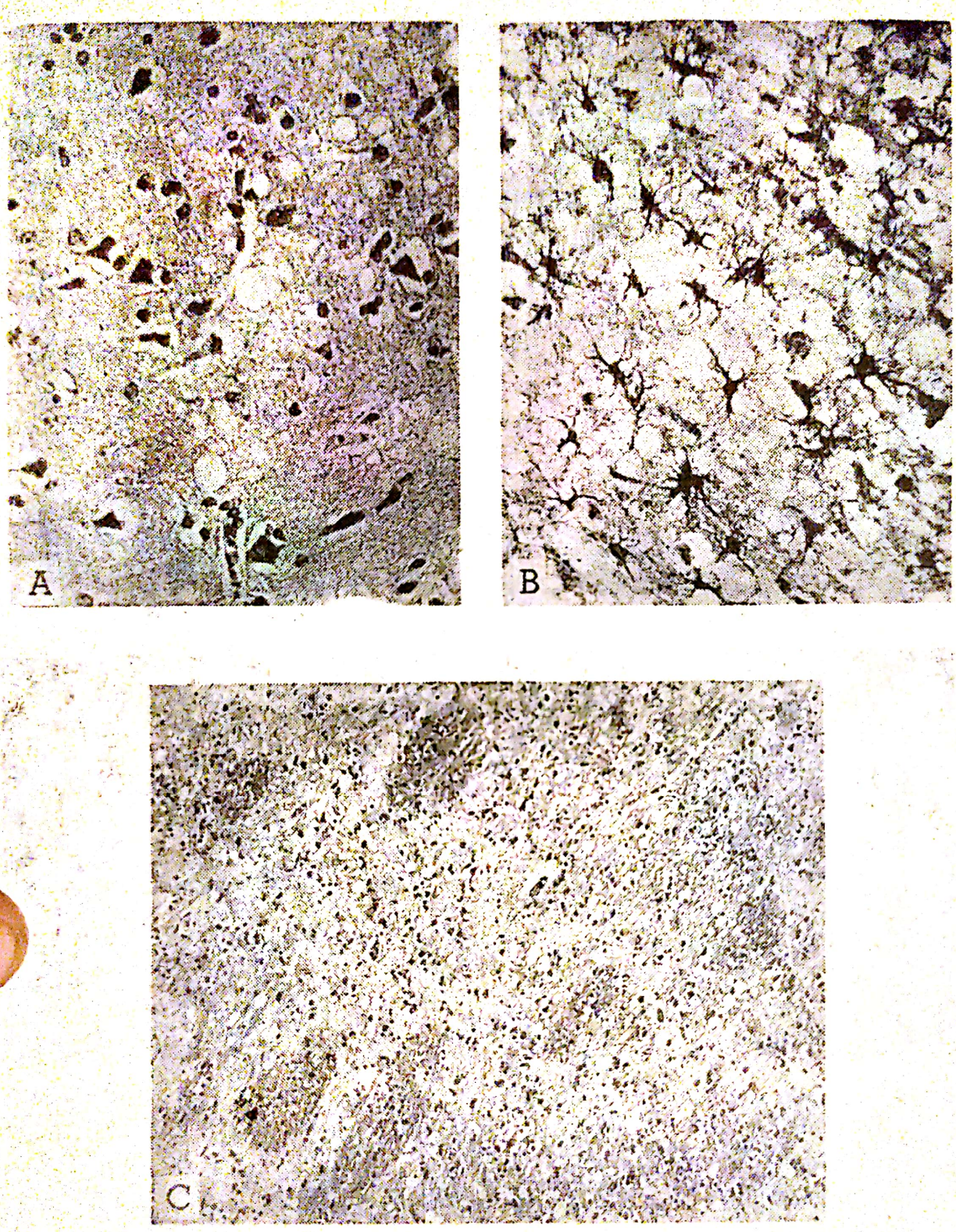


Fig. 52. — Boala kuru. A — cazul 2: cortex spongios și celule nervoase picnotice (hematoxilină-eozină, × 300); *B* — cazul 2: astrocitoză în cortexul spongios (sublimat aur Cajal × 250); *C* — cazul 2: aspect spongios a substanței de bază în nucleul caudat dar nu și în rădăcinile cu mielină a fibrelor nervoase (colorație tricromatică Gomori, × 92) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Scanned with OKEN Scanner

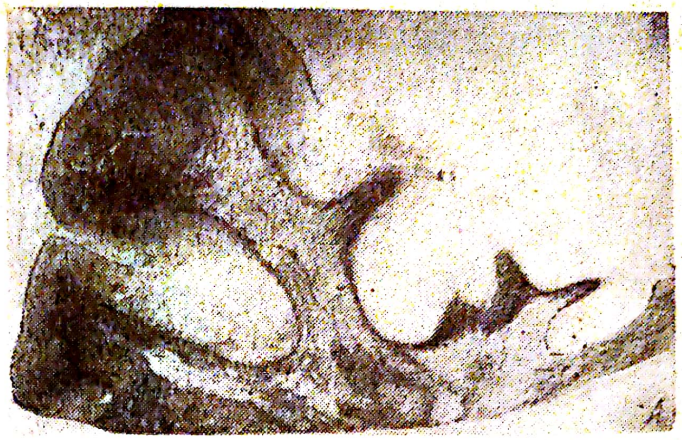


Fig. 53. — Boala kuru. A — cazul 4: dispariția subcorticală a mielinei, lobul frontal (albastru Luxol);

B — cazul 4: glioză reactivă în zona de demielinizare (colorație Holzer);

C — cazul 4: dispariția mielinei în cerebel (Klüner-Barrera);

D — cazul 4: glioza reactivă particulară în hilul nucleului dințat (colorație Holzer) (din NINDB Monograph No. 2, Slow Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Scanned with OKEN Scanner

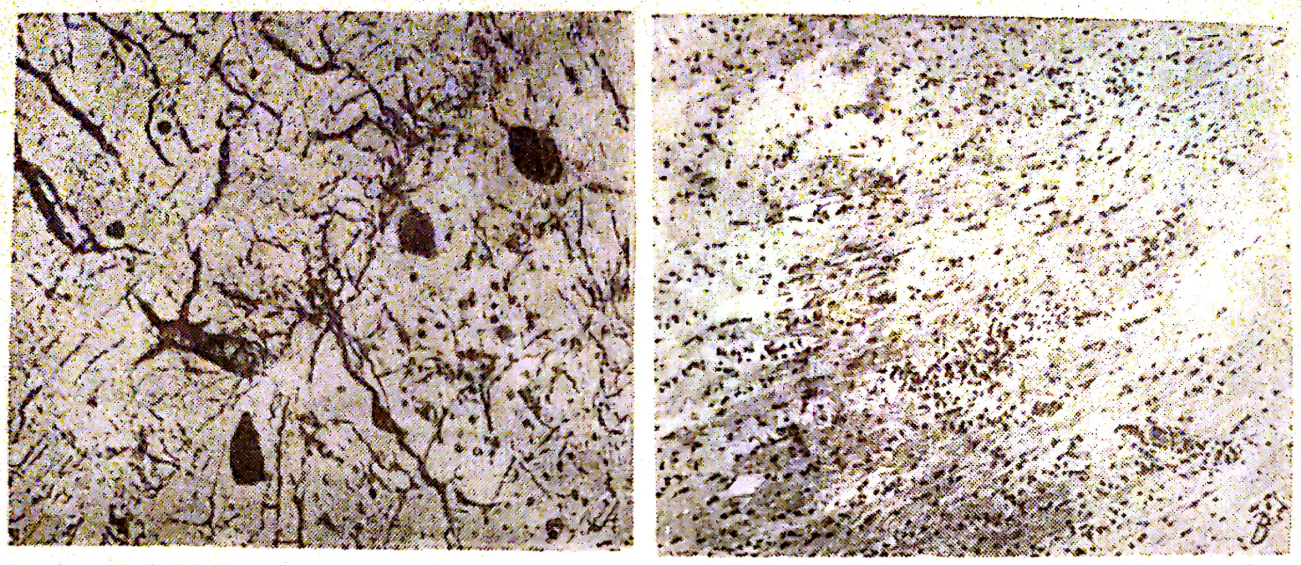


Fig. 54. — Boala kuru. A — cazul 4: degenerarea celulelor Punkinje. Scăderea celulelor granulare (colorație Bodian, × 300); *B* — cazul 4: aspect spongios și focar inflamator, globus pallidus (hematoxilină-eozină, × 93) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

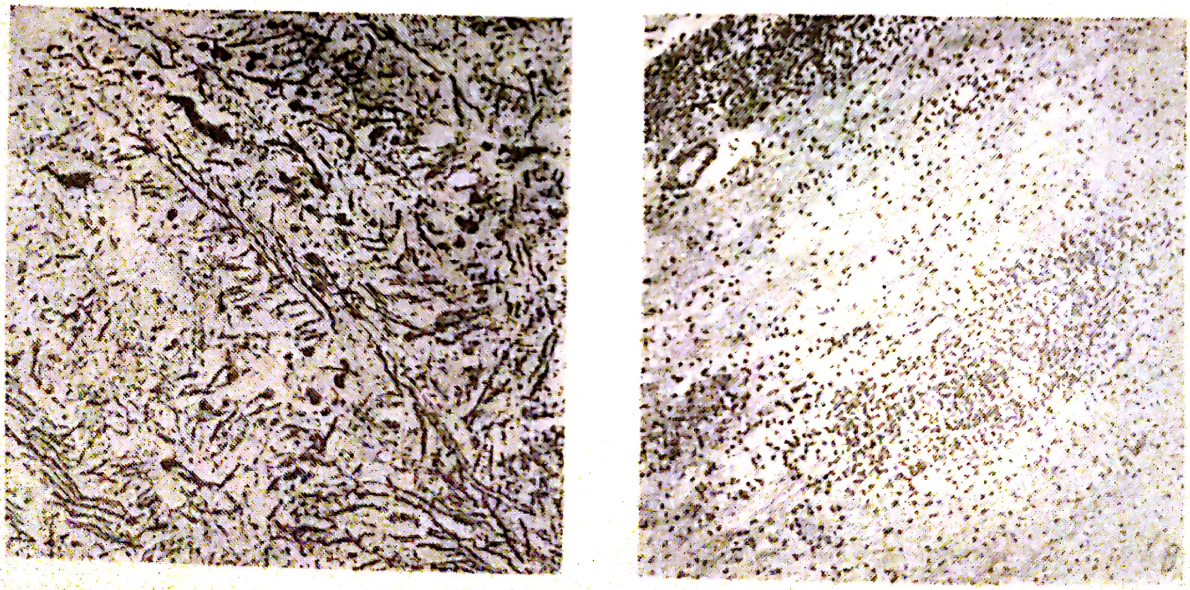


Fig. 55. — Boala kuru. A — cazul 5: degenerarea axonală în cornul ventral al măduvei spinării; dispariția neuronilor motori (colorație Bodian, × 92); *B* — cazul 5: focar de celule polimorfonucleare, cerebel (hematoxilină-eozină, × 92) din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A. 1965).

Scanned with OKEN Scanner

afectate. Totuși, literatura medicală consemnează existența cîtorva cazuri familiale, cu mod de transmitere autosomal dominant.

Transmiterea la animale. Gajdusek a reușit să transmită boala Creutzfeldt-Jacob, prin inoculări de substanță cerebrală, de la oameni la cimpanzei.

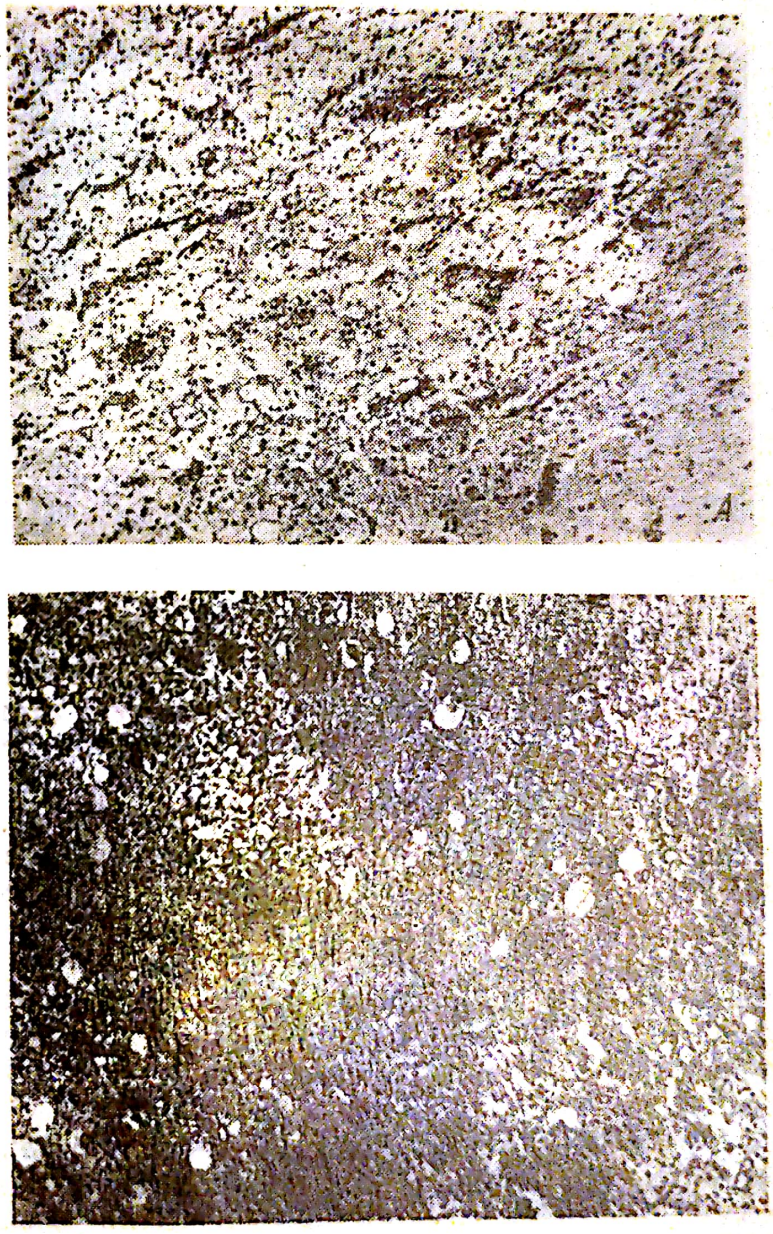


Fig. 56. — Boala kuru. A — cazul 6: creierul mijlociu; focar de celule spongioase în tegmentum; proliferare capilară (hematoxilină-eozină, ×140); *B* — cazul 6: focar de celule inflamatorii și gliale în tegmentum-ul creierului mijlociu, cu parenchimul adiacent spongios (hematoxilină-eozină, ×140) (din NINDB Monograph No. 2 Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A. 1965).

Inocularea intracerebrală nu constituie unica și obligatoria cale de transmitere a agentului patogen. La unul din cimpanzei, s-a realizat producerea bolii prin inoculare intraperitoneală, intravenoasă și intramusculară, fără să utilizeze inocularea intracerebrală. De asemenea, s-a cercetat posibilitatea transmiterii și prin inoculări de alte țesuturi viscerale, în afara creierului, prelevate prin biopsie sau la necropsie

Scanned with OKEN Scanner

de la bolnavi. Mai multe probe de produse patologice au fost inoculate la maimuțe americane și la cimpanzei, dar se apreciază că nu a trecut încă o suficient de lungă incubație pentru a se raporta vreunul din aceste experimente ca negativ.

Incubația observată la cimpanzeii care au făcut boala, a variat între 11—14 luni.

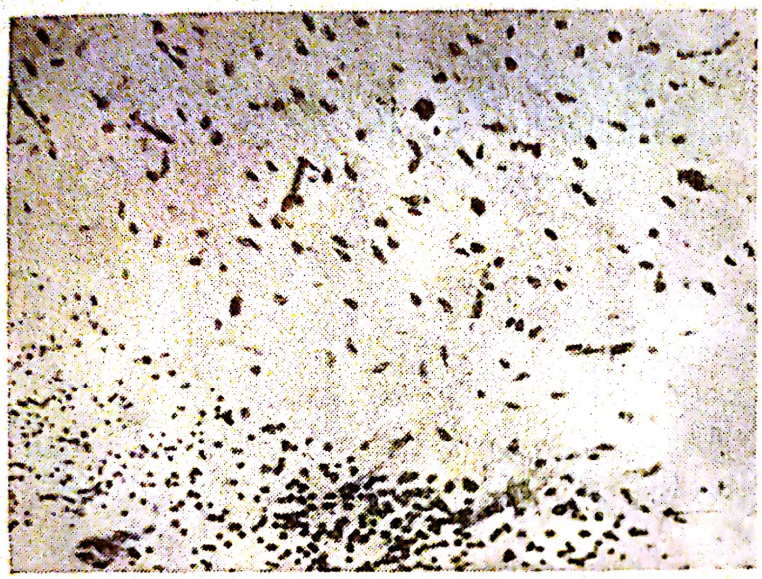


Fig. 57. — Boala kuru. A — cazul 6: focar necrotic recent în globus pallidus; hipertrofia microgliei și astrocite mari palide (hematoxilină-eozină, ×300); *B* — cazul 6: carebel; dispariția celulelor Purkinje și celulelor granulare; proliferarea stratului molecular în microglie (hematoxilină-eozină ×300) (din NINDB Monograph No. 2, Slow, Latent, and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965).

Tabloul clinic al bolii produse „la toate speciile susceptibile de primate subumane era similar cu boala Creutzfeldt-Jacob a omului" (98). Gajdusek notează la cimpanzei prezența tuturor manifestărilor patologice din boala umană (mioclonii, fasciculații, spasticitate și demență evidentă).

Leziunile neuropatologice au fost identice, astfel că neuropatologi experimentați nu au reușit să distingă la nivel celular, diferențe între o boală a cimpanzeilor și una umană, fie boala kuru, fie boala Creutzfeldt-Jacob.

Repetînd situația din boala kuru, nici în boala Creutzfeldt-Jacob nu s-au văzut la microscopul electronic particule identificabile ca virioni, ci numai aceleași grămezi de fragmente răsucite, cu formă sau structură de membrană, care ocupau vacuolele intracelulare ale neuronilor.

Cercetările lui Gajdusek în privința virusurilor care se pot cultiva *in vitro*, din explantele tisulare chirurgicale sterile de la animalele afectate de bolile Creutzfeldt-Jacob și kuru, au dus la izolarea a peste 150 de tulpini de virus, din țesuturile care s-au arătat bacteriologic și virusologic sterile în prima săptămînă de studiu. Se demonstra astfel că agentul patogen al bolii era cu adevărat un virus „lent" sau „latent". Acest caracter a fost confirmat și de încercările de izolare a virusurilor respective prin inocularea de triturat de țesut proaspăt pe mai multe linii celulare primare și continue. Pentru o recentă și imediată perioadă de timp, rezultatele au fost negative, dar menținerea

Scanned with OKEN Scanner

culturilor de explante animale de creier, timus, ganglioni limfatici, rinichi etc. pentru săptămîni, luni și chiar un an a permis izolarea de tulpini de virusuri latente din aceste inocule considerate inițial „*sterile*" (98).

Incidența bolii Creutzfeldt-Jacob. Literatura medicală a cumulat un număr important de cazuri, publicate de diverși autori, din multe părți ale lumii. Astfel, monografia lui Kirschbaum (citat în 114), publicată în 1968, colecta din literatura mondială aferentă problemei un număr de aproximativ 150 de cazuri. Gajdusek consideră că incidența acestei boli este mult mai mare; după părerea sa în S.U.A. ar fi cel puțin 200 de cazuri pe an.

Tablou clinic. Boala Jacob-Creutzfeldt, considerată de unii neurologi ca encefalopatie subacută, a fost inclusă pînă nu de mult în grupa bolilor eredodegenerative extrapiramidale. Descoperirea și demonstrarea fără dubiu a etiologiei lent-virale face actualmente improprie definirea ei ca boală eredodegenerativă și o scoate din această grupă.

Este o boală a adulților. Debutul este insidios și se exprimă inițial prin tulburări psihice: anxietate, irascibilitate, depresiune psihică, dezinteres, insomnie. Se instalează apoi greutatea în vorbire și în mers, parestezii, uneori și accese de pierdere a conștienței.

Boala Creutzfeldt-Jacob evoluează în trei stadii (138).

1. *Stadiul prodromal* a fost descris mai sus.

2. *Stadiul mediu* este precipitat adeseori în instalarea lui de o infecție sau traumă neuropsihică. Apare simptomatologia neurologică majoră, caracterizată prin manifestările de tip extrapiramidal: hipertonie, tremurături, ataxie, mișcări coreiforme, mișcări atetoide, mioclonii, distonie, rigiditate. Uneori, apar crize convulsive generalizate; alteori, apar disfazie, dispraxie, apraxie a mersului. Se remarcă prezența reflexelor de apucare, de sugere; uneori se produc tulburări sfincteriene (incontinență de urină). Tulburările din partea nervilor cranieni sînt rare și se manifestă prin: diplopie, anizocorie, nistagmus, disartrie. În unele cazuri, apar și semne piramidale. Cînd evoluția este lentă, apar și semne de suferință din partea neuronului motor periferic. Semnele psihice se accentuează sub forma unei demențe progresive, cu îngustarea interesului, pierderea progresivă a memoriei, confuzie, dezorientare, apatie sau euforie, frică, iluzii și halucinații, confabulare.

3. *Stadiul terminal.* Starea bolnavului se agravează progresiv; prezintă mutism akinetic; devine mut, rigid; adesea se instalează o stare stuporoasă. Se remarcă atitudini de decorticare și de decerebrare, convulsii și accese mioclonice. Bolnavul moare în hipertermie, cu comă prelungită. Electroencefalograma evidențiază vîrfuri lente, complexe vîrf-undă bi- sau trifazice, cu ritm de 60—75/min.; paralel cu agravarea clinică se produce dispariția progresivă și relativ rapidă a reactivității electrice.

Evoluția bolii este subacută și progresivă; moartea survine în unele cazuri la cîteva luni de la debut; în cele mai multe cazuri moartea survine sub 2 ani de la apariția simptomatologiei manifeste.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice. Pe baza simptomatologiei clinice și a tabloului histopatologic, s-au descris mai multe forme clinice ale bolii Creutzfeldt-Jacob.

a) *Forma subacută spongiformă* mai bine individualizată de Nevin și Mc Menemy în 1960, se diferențiază prin debutul brusc, în care predomină semnele de focar, prin evoluția clinică acută (durata bolii de 3—4 luni), printr-un tablou histopatologic difuz, care afectează mai ales scoarța cerebrală în care se remarcă o degenerare intensă a neuronilor și mai ales un *status spongiosus* foarte pronunțat.

b) *Forma diskinetică* se suprapune celei clasice descrisă de Creutzfeldt și Jacob. Are o evoluție mai lungă și se manifestă fie sub forma unei demențe presenile, fie cu semne piramidale, extrapiramidale sau ataxice.

c) *Forma amiotrofică* prezintă un tablou clinic tipic de scleroză laterală amiotrofică, la care se asociază tulburări psihice și semne extrapiramidale.

Histopatologie. Leziunile predomină în parenchim și constau în degenerare gravă și balonare a neuronilor, proliferare generalizată a gliei protoplasmatice, neuronofagii, rozete gliale în substanța albă și cenușie.

Leziunile sînt răspîndite în cortex și în nucleii cenușii centrali; predomină în partea posterioară a lobului frontal, în lobul temporal, mai ales în straturile 3, 5 și 6, ca și în nucleul ventromedial al talamusului; în unele cazuri, leziunile predomină în lobul occipital. Leziuni neuronale degenerative apar și în corpii striați, în substanța neagră, corpul Luys, cerebel și talamus.

Este caracteristic acest *status spongiosus*, cu ochiuri fine și formarea de mici vacuole în ariile afectate. Deci se dovedește tot o encefalopatie spongiformă, ca și boala kuru.

Macroscopic, se remarcă atrofie cerebrală și dilatare moderată a ventriculelor. Meningele nu este modificat, iar L.C.R. rămîne adeseori normal (rareori o ușoară creștere a albuminorahiei).

Boala Alzheimer și neuroinfecțiile virale lente. Gajdusek emite ipoteza intervenției virusurilor cu acțiune lentă în etiologia bolii Alzheimer (98), sprijinindu-se pe două serii de fapte: 1) existența unor cazuri de demență preseniĺă de tip Alzheimer, care se află din punct de vedere clinic și histopatologic la graniță cu boala Creutzfeldt-Jacob; 2) asemănarea plăcilor din boala Alzheimer și a plăcilor senile cu plăcile conținînd amiloid, formate lent prin cele două virusuri umane; al bolii kuru și al bolii Creutzfeldt-Jacob, ca și asocierea acestor plăci cu o lentă și generalizată distrugere neuronală, însoțită de gliază. Se remarcă astfel tablouri neuropatologice care traduc reacții cerebrale similare cu cele produse de virusurile lente, schițîndu-se astfel primele punți în direcția contribuției acestei grupe de agenți patogeni în etiologia aterosclerozei. Boala Alzheimer debutează insidios între 50 și 60 de ani sau mai devreme, cu fatigabilitate, ameteli, iritabilitate, amnezie. Progresiv, se intensifică demența: se adaugă afazie, agnozie, apra-

Scanned with OKEN Scanner

xie, logoclonie, palilalie. Progresiunea insidioasă o diferențiază de sindroamele vasculare.

Boala Nevin-Jones și posibilele relații cu infecțiile virale lente. Gajdusek comunică că tipul de boală Nevin-Jones, care în literatură este reputat a fi de origine vasculară, a fost, de asemenea, transmis la cimpanzeu (98). Se deschide așadar o nouă perspectivă a posibilelor relații ale infecțiilor virale lente, de astă dată cu bolile vasculare cerebrale.

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)

O direcție importantă a progreselor realizate în zilele noastre în domeniul neuroinfecțiilor umane o reprezintă perspectiva fundamentării etiologiei virale în complexul cauzal au unor afecțiuni neurologice, cu evoluție subacută sau cronică, progresiv deteriorantă, considerate anterior de natură primordial degenerativă.

Alăturîndu-se progreselor realizate în cunoașterea infecțiilor virale lente ale sistemului nervos central prezentate anterior, un alt pas serios în această direcție îl reprezintă cercetările actuale asupra entității nozologice sintetizată recent sub denumirea de „panencefalită sclerozantă subacută".

Definiție. Panencefalita sclerozantă subacută este o boală inflamatorie, progresivă a sistemului nervos central, cu evoluție lentă, care afectează copiii și adulții tineri (163).

Boala este cunoscută de peste 40 de ani și a fost descrisă sub diferite denumiri. Primul caz a fost comunicat în 1931 (Bodechtel și Guttmann), iar ulterior, s-au multiplicat cazurile publicate.

Studii perseverente întreprinse în ultimii douăzeci de ani, au acceptat termenul generic de „panencefalită sclerozantă subacută". Acest punct de vedere unificat este afirmat astfel de Gabriele M. Z. Rhein (194): „panencefalita sclerozantă subacută este termenul generic, pentru a înlocui pe viitor denumirile următoarelor boli: leucoencefalita sclerozantă subacută (van Bogaert), encefalita subacută cu incluzii (Dawson) și panencefalita nodulară endemică (Pette-Döring)".

Gajdusek, considerînd această denumire necorespunzătoare propune denumirea de „encefalita rujeolică tardivă și lentă". Această titulatură apare mai completă deoarece include și precizarea etiologiei.

Etiologia virală a fost suspectată prima dată de Dawson în 1933, pe baza prezenței incluziilor corpusculare intracelulare în celulele cerebrale ale celor decedați prin această afecțiune (citat de 163). În 1939, Pette și Döring presupun ca agent etiologic al PESS virusul encefalitei japoneze B.

În 1961, Sherman, utilizînd tehnica anticorpilor fluorescenți a demonstrat prezența antigenului herpes simplex în incluziile corpusculare citoplasmice ale neuronilor cerebrali la un bolnav de PESS. Alte studii au incriminat ca agenți patogeni virusurile Coxsackie, virusurile poliomielitice atenuate sau au considerat boala ca o reacție postvaccinală. După alții, boala a fost corelată cu hepatita infecțioasă.

Scanned with OKEN Scanner

Teoria alergică a fost sugerată în etiopatogenia acestei boli de constatarea unor niveluri neobișnuit de ridicate de imunoglobuline G în L.C.R. la bolnavii cu PESS, această constatare fiind interpretată ca un răspuns în anticorpi din partea gazdei, față de un antigen prezent în țesutul cerebral.

După 1965—1966, s-a incriminat un paramixovirus în etiologia PESS.

Cercetări recente au stabilit că *agentul etiologic al PESS este foarte probabil virusul rujeolic sau un virus asemănător cu acesta* (3, 24, 108, 128, 143, 163, 194, 202, 203).

O serie de lucrări apărute în țara noastră (48, 78) subliniază, de asemenea, relația etiologică a PESS cu infecția rujeolică. În sprijinul acestei relații, pledează și titrurile ridicate ale anticorpilor serici hemaglutinoinhibanți față de virusul rujeolic decelate la 2 cazuri de PESS (Cernescu C., Teză de doctorat). La unul din cazuri, titrul anticorpilor hemaglutinoinhibanți a atins valori importante și în L.C.R. Pe aceeași bază a titrului ridicat de anticorpii hemaglutinoinhibanți, s-a presupus etiologia morbiloasă într-un alt caz de PESS, survenită la un copil în vîrstă de 7 ani, care suferise de rujeolă în urmă cu 4 ani (64).

Elementul patogenic declanșant ar fi reprezentat de virusul rujeolic sau o variantă a acestuia cu o capacitate neuropatogenă particulară. Acesta ar persista, după trecerea fazei acute a rujeolei comune, în țesutul cerebral, putînd antrena alterări histologice importante, fapt demonstrat și prin reușita izolării virusului din creierul bolnavilor de PESS. Cu toate acestea, afirma Meulen, relația acestui virus cu etiologia bolii și patogeneza sa rămîn necunoscute (163).

O altă ipoteză asupra etiologiei PESS menționează asocierea virusului rujeolic cu un virus de tipul papova, virionul rujeolic avînd rolul de factor sincizant. Brody și Detels în 1970, constatînd că boala predomină în mediul rural și la sexul masculin, suspectează o sursă zoonozică în etiologia PESS (citat de 163).

Patogenia acestei boli asociază prezența virusului latent, lent, persistent cu declanșarea ulterioară a lanțului lezional autoimun, care agravează procesul distructiv cerebral.

Clinica. Panencefalita sclerozantă subacută afectează în special copiii și tinerii între 3 și 20 de ani, cu precădere pe cei sub 10 ani. Tabloul clinic este dominat de demențierea progresivă, asociată cu mioclonii, incoordonare motorie, ezitare în mers și în stațiune, fără tulburări de echilibru, tremor kinetic la începutul mișcărilor active, spasme de extensie. Deteriorarea psihică și neurologică progresiv agravantă se desfășoară în afebrilitate. Moartea survine întotdeauna în 1—3 ani.

Electroencefalograma evidențiază descărcări periodice tipice de unde lente theta și delta sinusoidale. Lichidul cefalorahidian arată o creștere a gammaglobulinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. **Adams J. M., Baird C., Filloy I.** — J. Amer. med. Ass., **193**, 4: 290—298, 1966.
2. **Adamson R. H., Fabro S.** — Nature (Lond.), 223: 718, 1969.
3. **Adels B. R., Gajdusek C., Gibbs C. J., Albrecht P., Rogers N. G.** — Neurology (Minneap.), **18**, 1 (II): 30—51, 1968.
4. **Alpers M.** — Epidemiological changes in Kuru 1957 to 1963; în vol.: Nindb Monograph nr. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965, p. 65—82.
5. **Anderson R.** — Proc. Aust. Ass. Neurol., 5, 2: 321—324, 1968.
6. **Andreoni O., Fornara P., Schiavini C. A., Toscano F.** — Pädiat. Pädol., 1, 3: 214—217, 1965.
7. **Angelescu M., Bocarnea C., Valeriu Anca** — Viața med., 5: 413, 1960.
8. **Angelescu M.** — Encefalitele. În: Boli infecțioase (sub red. M. Voiculescu), vol. II, Ed. medicală, București, 1960, p. 516—554.
9. **Arseni C., Nerrantiu F., Petrovici I., Tăutu C.** — Europ. Neurol. (Basel), 2, 3: 146—157, 1969.

9. bis. — **Arseni C., Horváth L., Drăgănescu N., Cernescu C., Cepleanu M., Cajal N.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 23, 1: 3—8, 1972.

10. **Auzepy P.** — Rev. Prat. (Paris), **16**, 4: 483—495.
11. **Balș M.** — La corticothérapie dans des infections — Le III-ème Congrès International de pathologie infectieuse, București, 8—11. X. 1962, p. 129—135.
12. **Barbeau A.** — Un. méd. Can., **99**, 3: 439—441.
13. **Barbeni S., Varuso P.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 4—7. V. 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 403—406 (în vol.).
14. **Bartoshevich E. N.** — Com. la al VIII-lea Simpozion de poliomielită și boli înrudite, Bruxelles, 1963, p. 317—318.
15. **Bechtelshelmer H., Iacob H., Solcher H.** — Dtsch. med. Wschr., **93**, 12: 602—604.
16. **Beck E., Daniel P. M.** — Kuru and Scrapie compared; în vol. Nindb Monograph nr. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965, p. 85—93.
17. **Beck E., Daniel P. M.** — Postgrad. med. J., 45, 524: 361—370, 1969.
18. **Belian W., Böthig B.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 4—7. V. 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, p. 317—322 (în vol.).
19. **Bellelli E., Trombetta N., Nardi S., Vitali M. A., Monaci V.** — Com. la al XI-lea Simpozion European de poliomielită și boli înrudite, Bruxelles, 1967, p. 231—233.
20. **Berard-Badier M., Gastaut H., Payan H.** — Encephalitides, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1961.
21. **Bergamini F.** — Com. la al XI-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, Bruxelles, 1967, p. 225—230.
22. **Bergamini F., Profeta M. L., Spinazzola M.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 323—327 (în vol.).
23. **Bergonignan M., Julien J., Vital C., Duvert M.** — Presse méd., 76: 15, 709—714, 1968.
24. **Berman P. H., Giles J. P., Krugman S.** — Neurology (Minneap.), **18**, 1 (partea a II-a): 91—94, 1968.
25. **Bertoye A., Vincent P., Giroud M., Monier P., Bertrand J. L., Bolot J. F., Falconnet M., Garin J. P.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 285—315 (în vol.).
26. **Biemond A.** — Brain disease, Elsévier Publishing Co., Amsterdam, 1970, p. 583.
27. **Blatner R. J.** — J. Pediat., 71, 6: 910—913, 1967.
28. **Blaw M. E.** — Minn. Med., 51, 9: 1 219—1 221, 1968.
29. **Bodian D.** — Science, 122: 105—108, 1955.

Scanned with OKEN Scanner

30. **Bogaert Van L.** — Montpellier méd., 49, 3: 191—198, 1956.
31. **Bogaert Van L.** — Brit. med. J., 5 131: 1 199, 1959.
32. **Bogaert Van L., Radermecker J.** — Rev. neurol., 108, 4: 361—384.
33. **Brody J. A.** — Chronic sequelae of tickborne encephalitis and Vilyuisk Encephalitis. În: Nindb Monograph nr. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., 1965, p. 111—113.
34. **Bruckner Sylvia, Predescu I.** — Microbiologia (Buc.), 9: 5, 389—394.
35. **Bruckner Sylvia, Russ M., Teodorescu G., Ciurezu V., Predescu I.** — Med. interna (Buc.), 1: 45—55, 1959.
36. **Bruckner Sylvia, Marinescu Gh., Ioan V., Predescu I., Mareş A., Ciugarin M.** — Com. la al II-lea Simpozion româno-bulgar asupra encefalitelor actuale, Sofia, 1—3. XI. 1962.
37. **Bruckner Sylvia, Taindel Cl., Predescu I., Ciugarin M., Şerban P.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită şi boli înrudite, Bucureşti, 4—7. V. 1969; Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1971, p. 359—366 (în vol.).
38. **Bruckner Sylvia, Predescu I., Ciugarin M., Teodorescu G., Maniţiu M.** — Ann. Pédiat., 44, 15; Sem. Hôp. Paris, 11—3: 632—634.
39. **Bruckner Sylvia, Ciugarin M., Predescu I., Taindel Cl.** — Omagiu lui Mihai Ciucă — volum omagial cu ocazia împlinirii a 80 ani, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1965, p. 141—143.
40. **Bruckner Sylvia, Predescu I., Rădulescu A.** — Com. la Consfătuirea de la Vatra Dornei, 22—24. V. 1958. În: Poliomielita, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 368—370.
41. **Bruckner Sylvia, Predescu I., Cotarcea S., Ciugarin M.** — Com. U.S.S.M., Secţia Patologie infecţioasă, 16. XII. 1965.
42. **Bruckner Sylvia, Teodorescu T., Löbel R., Lazăr E.** — Viaţa med., 2: 75—78, 1962.
43. **Bunge R. P., Harter D. H.** — J. Neuropath. exp. Neurol., 28, 2: 185—194, 1969.
44. **Burger D., Hartsough G. R.** — J. infect. Dis., 115, 4: 393—399, 1965.
45. **Buşilă V. T., Stambuliu D.** — Com. la Simpozionul cu tema „Encefalite", Piatra Neamţ, 30. V. 1969.
46. **Cajal N., Drăgănescu N.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 2, 5, 5: 383—394.
47. **Cajal N., Botis S., Bara C., Babos A., Biller S., Danielescu G.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită şi boli înrudite, Bucureşti, 6—7. V. 1969; Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1971, p. 491—496 (în vol.).
48. **Cajal N., Drăgănescu N., Cepleanu M., Cernescu C., Sorodoc V., Dan B., Horvath L., Popescu Gr.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 21, 5: 367—371, 1970.
49. **Cajal N., Măgureanu E., Danielescu G.** — Com. la al II-lea Congres naţional de microbiologie medicală, Bucureşti, 15—17. IX. 1971.
50. **Călcăianu G., Stoica I.** — Electroencefalografie şi electromiografie, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, p. 215—228.
51. **Campbell A.** — Postgrad. med. J., 45. 524: 382—385, 1969.
52. **Castaigne P.** — Rev. Prat. (Paris), 16, 4: 409—410.
53. **Cernescu C., Drăgănescu N., Cepleanu M., Cajal N.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 23, 2: 102—108, 1972.
54. **Chassagne P., Devaux J. P., Moine Cl., Rouquette Cl.** — Com. la al XXI-lea Congres al asociaţiei pediatrilor de limbă franceză, Paris, 4, 5, 6. VIII. 1967, p. 89—94 (vol. III).
55. **Cherington M., Snyder Russel D.** — New. Engl. J. Med., 278, 2: 95—97, 1968.
56. **Chumakov M. P.** — Com. la al X-lea Simpozion european de poliomielită şi boli înrudite, Bruxelles, 1966, p. 259—263.
57. **Chumakov M. P., Zhevendrova V. I., Sokolova I. S., Gracheva L. A., Ashmarina E. E., Andreeva L. S.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită şi boli înrudite, Bucureşti, 1969; Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1971, p. 77—84 (în vol.).

Scanned with OKEN Scanner

58. **Cincă I., Mareș A.** — Diagnostic neurologic, Ed. medicală, București, 1971.
59. **Ciugarin M., Manițiu M., Alexandru M.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., **15**, 6: 543—555.
60. **Ciugarin M., Giuglea M., Predescu I., Rădulescu P.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., **22**, 1, 3, 17.
61. **Colea A.** — Detectarea leziunilor intracraniene cu ajutorul radioizotopilor, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1970.
62. **Crăciun E. C.** — Inflamația. În: „Morfopatologia sistemului nervos" (sub red. Niculescu I. T.), Ed. medicală, București, 1957, p. 143—162.
63. **Dachy A., Thiry L.** — Acta paediat. belg., **24**, 3—4: 171—194, 1970.
64. **Dan B., Popescu Gr., Adam M.** — Com. la Ședința de comunicări a Spitalului de boli infecțioase „Colentina", **III**, 1971.
65. **Dayan A. D., Bhatti I., Gostling J. V. T.** — Neurology (Minneap.), **17**, 6: 609—613, 1967.
66. **De Godoy C. V. F., De Brito T., Da Cruz Tiriba A., De Campos C. M.** — Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, **11**, 6: 436—441, 1969. Referat în Multiple Sclerosis Abstracts, **15**, 4: 56, ref. nr. 182, 1970.
67. **Delmas Marselet P.** — Précis de Neurologie, Libraire Maloine, Paris, 1968.
68. **De Morsier G.** — Neurol. Neurochirurg. Psychiat., **105**, 2: 247—264, 1969.
69. **Derevici A.** — Adenovirusuri. Adenoviroze, Ed. Litera, București, 1971, p. 116—117.
70. **Dixneuf B., Nicolas F.** — Anest. Analg. Réanim., **25**, 1: 57—92, 1971.
71. **Dömök I., Baranyai E., Kovács E., Karasszon D., Lengyel Gy., Szöllövy E.** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 105—125 (în vol.).
72. **Drăgănescu N.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., **15**, 4: 345—357.
73. **Drăgănescu N., Popescu Gr.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., **15**, 6: 569—574.
74. **Drăgănescu N.** — Studiul unor encefalite virale actuale în Republica Socialistă România, Teză de doctorat, Ed. Acad. R.S.R., București, 1967.
75. **Drăgănescu N., Popescu G., Marinescu G., Façon E., Gheorghiu M., Alecu G.** — Rev. roum. inframicrobiol., **2**, 1: 17—21, 1965.
76. **Drăgănescu N.** — Arbovirusuri, Ed. Acad. R.S.R., București, 1970.
77. **Drăgănescu N., Gheorghiu Vl., Birt E., Birzu I., Pop C., Toldan I.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., **20**, 5: 375—378, 1969.
78. **Drăgănescu N., Cernescu C., Cepleanu M., Dincă A., Cajal N.** — Com. la al II-lea Congres național de microbiologie medicală, București, 15—17. IX. 1971.
79. **Drăgănescu St., Drăgănescu N., Petrescu Ar.** — Encefalite virotice umane, Ed. Acad. R.S.R., București, 1962.
80. **Drăgănescu St., Sărățeanu D., Drăgănescu N.** — Neurologia (Buc.), 2: 163—166, 1958.
81. **Drăgănescu St., Șofletea Sonia, Cortez P.** — Neurologia (Buc), 4. 4: 317—324, 1959.
82. **Drăgănescu St., Marcovici Gr., Drăgănescu N., Stănescu A., Voicu A.** — Stud. Cercet. Neurol., **8**, 1: 21—27.
83. **Drăgănescu St., Voiculescu V., Poilici I., Budai R.** — Neurologia (Buc.), 4: 331—343, 1961.
84. **Drouchet V.** — Com. la al VI-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, Bruxelles, 1960, p. 155—160.
85. **Drouchet V., Netter R., Delpy I., Celeres J.** — Com. la al X-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, Varșovia, 1964; Bruxelles, 1966, p. 285—292 (în vol.).
86. **Duca E., Duca M., Strat E., Mardare Al., Murgescu C., Oana C., Ionuț C., Pupa Gh.** — Rev. med. — chir. Iași, **67**, 2: 399—402.
87. * * * ECHO virus Infections, Brit. med. J., 5 594: 722—723, 1968.
88. **Façon E., Constantinescu Gh., Georgescu Tr., Pruskauer Apostol Beatrice** — Neurologia (Buc.), 2: 143—152, 1961.

Scanned with OKEN Scanner

222. * * * Type 3 poliovirus vaccines (editorial), J. Pediat., 75, 1: 162—163, 1969.
223. * * * Viral infections of the nervous systeme, Canad. med. Ass. J., 99, 3: 127—129, 1968.
224. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia, Dan B., Leonescu M., Rădulescu A., Predescu I.** — Pediatria (Buc.), 8, 2: 133—142.
225. **Voiculescu M., Predescu I.** — Viața med., 9, 14: 961—970.
226. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia, Ciugarin M., Buimovici E., Pascu A.** — Com. la al II-lea Simpozion româno-bulgar asupra encefalitelor actuale, Sofia, 1—3. XI. 1962.
227. **Voiculescu M., Marinescu G., Predescu I., Constantinescu A., Copelovici V.** — Com. la Congresul cu tema „Viroze respiratorii", Praga, 23—25. V. 1961.
228. **Voiculescu M.** — Com. la al III-lea Congres internațional de patologie infecțioasă, București, 8—11. X. 1962, p. 137—148.
229. **Voiculescu M.** — Boli infecțioase, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971.
230. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia** — Com. la al XII-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite, București, 1969; Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 127—137 (în vol.).
231. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia, Predescu I., Taindel Cl., Marinescu Gh., Ciugarin M., Cotarcea S., Păun L., Hotnog E., Maniţiu M.** — Med. interna (Buc.), 16, 5: 581—589.
232. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia, Marinescu Gh., Predescu I., Ciugarin M.** — Com. la al III-lea Congres internațional de patologie infecțioasă; Ed. Acad. R.S.R., 1964, p. 361—367 (în vol.).
233. **Voiculescu M., Bruckner Sylvia** — Le traitement actuel des encephalites (virales et postinfectieuses), Encephalites actuelles, Sofia, 1964, p. 562.
234. **Voiculescu M., Predescu I.** — Viața med., 11, 14: 961—970, 1964.
235. **Voiculescu V.** — Ghid de date biologice normale și patologice (sub red. Păunescu-Podeanu A.), cap. Neurologie, Ed. medicală, București, 1962, p. 620.
236. **Webb H. E., Gordon Smith C. E.** — Brit. med. J., 2, 5 523, 1 179—1 181, 1966.
237. **Vecsler R.** — Stud. Cercet. Inframicrobiol., 20, 2: 159—175, 1969.
238. **Weller T. H.** — New Engl. J. Med., 285, 4: 203—214, 1971.
239. **Weller T. H.** — New Engl. J. Med., 285, 5: 267—274, 1971.
240. **Wilterdink J. B., Weiland H. T.** — Com. la al XI-lea Simpozion european de poliomielită și boli înrudite; Bruxelles, 1967, p. 234—237 (în vol.).
241. **Windorfer A., Sitman F. C.** — Dtsch. med. Wschr., 94, 41, 2 071—2 075, 1969.
242. **Zeman W., Kolar O.** — Neurology (Minneap.), 18, 1 (II): 1—8.
243. **Zlotnik I.** — Brit. J. exp. Path., 49, 6: 555—564, 1968.

Redactor de carte: dr. NICOLAE TOFAN
Tehnoredactor: MARILENA TOMESCU

Bun de tipar: 15. I. 1975.
Formatul: 16/70×100. Hîrtie: scris I A 70×100/56
Coli de tipar: 21,75. Tiraj: 2 190 ex.

Tiparul executat sub comanda 489, la Întreprinderea poligrafică „Crișana", Oradea, str. Moscovei nr. 5